



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

Actividad física en la enfermedad de Parkinson, ¿control sintomático? ¿modificación de la progresión?

AUTOR: Freijido Álvarez, Pablo
TUTOR: Gelabert González, Miguel
COTUTOR: Sesar Ignacio, Ángel
Departamento: Neurología
Curso académico: 2019/2020
Convocatoria: Junio, 2020

Agradecimientos

A mi madre por su apoyo incondicional en todo momento, fuente inagotable de consejos, seguridad y sabiduría. Gracias por acompañarme a lo largo de todos estos años y ayudarme a crecer como persona.

A mi padre, por la confianza que siempre me transmitiste, la fuerza con la que me enseñaste a vivir y el espíritu de lucha y superación que me inculcaste desde niño.

A mi novia por transmitirme fuerza, apoyo y tranquilidad todos los días. Gracias por acompañarme en todas las etapas del camino, tanto las fáciles como las difíciles.

A mi amigo Juan por su ayuda y comprensión en todos los ámbitos desde hace ya tantos años.

A mi cotutor de Trabajo Fin de Grado Dr. Ángel Sesar Ignacio, por su ayuda, confianza y consejos durante todo el proceso de realización del trabajo. Su orientación, colaboración y sabiduría fueron fundamentales para la consecución de este proyecto.

A mi tutor de Trabajo Fin de Grado Dr. Miguel Gelabert González por su disponibilidad en aceptarme para realizar este trabajo.

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
 - 2.1. Definición
 - 2.2. Epidemiología
 - 2.3. Etiopatogenia
 - 2.4. Fisiopatología
 - 2.5. Manifestaciones clínicas
 - 2.6. Diagnóstico
 - 2.7. Tratamiento
 - 2.8. Nuevas opciones de tratamiento
 - 2.9. Ejercicio físico y EP
- 3. Objetivos**
- 4. Metodología**
 - 4.1. Estrategia de búsqueda
 - 4.2. Criterios de inclusión
 - 4.3. Selección de estudios
 - 4.4. Extracción de datos
 - 4.5. Calidad y análisis del riesgo de sesgos
- 5. Resultados**
 - 5.1. Estudios incluidos
 - 5.2. Descripción de estudios incluidos
 - 5.3. Riesgo de sesgos y calidad metodológica
- 6. Discusión**
 - 6.1. Entrenamiento de fuerza
 - 6.2. Entrenamiento de equilibrio
 - 6.3. Entrenamiento orientado a la prevención de caídas
 - 6.4. Entrenamiento con señales
 - 6.5. Entrenamiento aeróbico
 - 6.6. Entrenamiento basado en baile
 - 6.7. Comparación entre modalidades de entrenamiento
 - 6.8. Análisis de parámetros fisiológicos
 - 6.9. Papel modificador de la enfermedad del ejercicio físico
 - 6.10. Principales limitaciones
- 7. Conclusiones**
- 8. Bibliografía**

1. Resumen

- **Contexto:** Los tratamientos disponibles para tratar la EP no modifican el curso de la enfermedad ni están exentos de efectos secundarios. En los últimos años se ha estudiado el papel del ejercicio físico en enfermedades neurodegenerativas tales como la EP con el objetivo de encontrar una alternativa o complemento a las terapias disponibles.

- **Objetivos:** La finalidad de esta revisión sistemática es analizar el papel de la actividad física en el potencial control sintomático y modificación de la progresión de la EP.

- **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura existente para analizar los efectos de diferentes tipos de entrenamiento físico (de fuerza, de equilibrio, orientado a la prevención de caídas, con señales, aeróbico y baile) en varios parámetros de pacientes con EP (síntomas motores, fuerza muscular, equilibrio, marcha, caídas, estado de ánimo, capacidad cognitiva, calidad de vida, etc.). Se analizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane y SciELO. Se usó la escala de calidad metodológica PEDro para examinar la calidad de los ensayos clínicos.

- **Resultados:** De los 662 estudios identificados, se incluyeron 29 dentro del análisis cualitativo. Todas las modalidades de entrenamiento analizadas obtuvieron beneficios en varios de los parámetros estudiados. Destaca el potencial papel modificador de la enfermedad del entrenamiento de fuerza, señales y baile al mejorar variables tales como UPDRS-III, bradicinesia y rigidez.

- **Conclusión:** Los programas de rehabilitación en EP deben incluir una combinación de diferentes tipos de entrenamiento físico individualizado en función de las características de cada paciente. Es necesaria la realización de más ensayos clínicos controlados de calidad para diseñar esquemas de ejercicio físico específicamente orientados a los pacientes con EP.

- **Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, ejercicio, revisión sistemática, control sintomático, modificación de la progresión.

1. Abstract

- **Background:** The treatments available for Parkinson's disease (PD) do not modify the progression of the condition and are not without complications. The role of physical activity in neurodegenerative diseases like PD has been discussed over the last years to find an alternative or complementary therapy.

- **Objective:** The purpose of this systematic review is to evaluate the evidence about the role of the physical activity in the symptomatic control and disease modification of PD.

- **Methods:** A systematic search of the literature on the topic has been conducted to analyze the effects of different training methods (resistance, balance, fall prevention, cueing training, endurance and dance) in several aspects (motor symptoms, muscle strength, balance, gait, mood, cognitive capacity, quality of life, etc.) The search was carried out in: MEDLINE, Cochrane and SciELO. The PEDro scale was used to assess study quality.

- **Results:** Out of 662 records, we selected 29. All analyzed training methods showed positive results in several issues. Resistance, cueing and dance training have a potential disease modifying effect (positive effect in UPDRS-III, bradykinesia and stiffness).

- **Conclusion:** PD rehabilitation programs should include a combination of different individualized training methods according to the patient's characteristics. There is a need for well-designed randomized controlled trials to design specific training methods for PD.

- **Keywords:** Parkinson's disease, exercise, systematic review, symptomatic control, disease modification,

2. Introducción

2.1 DEFINICIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer (1). Los pacientes manifiestan síntomas motores tales como bradicinesia, temblor de reposo y rigidez. A medida que avanza la enfermedad, aparece inestabilidad postural y caídas. Esta clínica se debe a la muerte de neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta* (2). La degeneración neuronal se extiende así mismo a otras regiones, lo cual puede ocasionar síntomas no motores: insomnio, depresión, ansiedad, alteraciones del sueño REM, cansancio, estreñimiento o disautonomía. El comienzo suele ser unilateral. Con el tiempo la clínica se vuelve bilateral (3), aunque suele mantenerse asimétrica.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad más común en la edad avanzada. Afecta al 2% de la población mayor de 65 años y al 4% de los mayores de 85 (2). Se trata de una enfermedad más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 3:2. Geográficamente también observamos diferencias. Es más prevalente en Europa y América que en África o Asia. Dentro de un mismo país encontramos disparidad según el origen étnico. Por ejemplo, en Estados Unidos es más prevalente entre las personas de origen hispano. No obstante, el mayor factor de riesgo para la enfermedad es la edad (1). La edad media de comienzo de la enfermedad es de 60 años (4). Teniendo en cuenta la tendencia al alza de la esperanza de vida, se espera que el número de personas con EP aumente más de un 50% para 2030 (5).

2.3 ETIOPATOGENIA

La EP resulta de la complicada interrelación de numerosos factores tanto genéticos como ambientales (3).

Respecto a los factores de riesgo genéticos, dentro de los casos de EP hasta un 5-10% tienen una forma de herencia mendeliana (dominante o recesiva) (6). Dentro de las formas monogénicas dominantes destacan las mutaciones del gen *SNCA* (alfa-sinucleína, forma con penetrancia completa, con progresión rápida y abundantes cuerpos de Lewy) y del gen *LRRK2* (con penetrancia variable, sin demencia y generalmente con cuerpos de Lewy). Respecto a las formas recesivas, las más importantes son las mutaciones *PINK1*, *DJ-1* y *PRKN* (*parkina*, forma que no suele cursar con cuerpos de Lewy). Estos tres anteriores están relacionados con mecanismos de estrés oxidativo (7-9). La EP-*LRRK2* es la causa más frecuente de EP de herencia dominante, la EP-*PRKN* lo es de la forma recesiva (10). El factor genético que más aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad es la mutación en *GBA*, con un *odds ratio* superior a 5 respecto a los controles en un análisis multicéntrico (11).

Centrándonos en los factores del ambiente, destaca el papel de algunas toxinas tales como MPTP (1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) (12). Esta interfiere en la cadena de transporte electrónico mitocondrial (13). Por lo tanto, a partir de descubrimientos como este se les ha otorgado un papel a las alteraciones mitocondriales en la fisiopatología de la enfermedad. Otras sustancias que están también implicadas en la disfunción mitocondrial son insecticidas (paraquat y rotenona) y disolventes (tricloroetileno y percloroetileno) (14-17). Otros factores de riesgo relacionados con la enfermedad son vivir en un ambiente rural, la jardinería y la exposición a diferentes sustancias químicas usadas en la agricultura (18). Dentro de los factores protectores ubicamos el tabaco, café, antiinflamatorios no esteroideos y alcohol (19).

2.4 FISIOPATOLOGÍA

El principal proceso patológico que justifica la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta*, especialmente en la zona ventrolateral, lo que produce una alteración de las proyecciones hacia el putamen dorsal (1).

No obstante, la pérdida neuronal no se limita a estas regiones, sino que también ocurre en otras como el *locus coeruleus*, núcleo basal de Meynert, núcleo pedunculopontino, núcleo rafe, núcleo dorsal motor del vago, amígdala e hipotálamo (20).

Otro de los elementos reconocidos dentro de la fisiopatología de la enfermedad es la formación de cuerpos de Lewy. Estos se originan por agregación de alfa-sinucleína, lo que da lugar a cuerpos y neuritas de Lewy, que alteran el transporte celular mediado por microtúbulos e interfieren, en última instancia, con la homeostasis de las sinapsis. Estas alteraciones de alfa-sinucleína pueden deberse a cambios en su estructura, o a sobreexpresión de proteína fisiológica por alteraciones genéticas (21), o bien verse favorecida por mutaciones en la B-glucocerebrosidasa (enzima lisosómico) (22).

Los cuerpos de Lewy no existen solo en el cerebro, aparecen también en la médula espinal y en sistema nervioso periférico. Por ejemplo, en el nervio vago o en el plexo cardíaco (23,24). Se ha propuesto una migración caudo-rostral de los cuerpos de Lewy: desde el sistema nervioso periférico hacia el central, lo que estaría en consonancia con la progresión clínica habitual de la enfermedad (25).

No obstante, alfa-sinucleína no es el único tipo de agregado que podemos encontrar en esta enfermedad. Es posible aislar placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares con tau (inclusiones proteicas típicas de la enfermedad de Alzheimer) (1).

Por otra parte, la disfunción de los lisosomas y proteasomas hace que se alteren procesos de eliminación tales como la autofagia o la mitofagia, lo que da lugar a la acumulación tanto de alfa-sinucleína como de mitocondrias defectuosas (18). Estos procesos de limpieza están mediados por *PINK1* y *parkina*, lo que explica las consecuencias de alteraciones genéticas de este tipo (26).

Las neuronas dopaminérgicas estriatales son especialmente vulnerables a la disfunción mitocondrial debido a que son de los grupos celulares con unos requerimientos energéticos más altos (27). Aparte de este déficit energético, la disfunción mitocondrial

contribuye asimismo a la aparición de estrés oxidativo (18). Se producen especies reactivas del oxígeno tales como el anión superóxido, que dañan el ADN y aumentan la peroxidación lipídica y la oxidación proteica (28). Otras de las funciones alteradas por la disfunción mitocondrial son la muerte celular programada y la inflamación (29).

La apoptosis de las neuronas dopaminérgicas da lugar a radicales hidroxilo (la especie reactiva del oxígeno más dañina) por medio de una reacción en la que es fundamental el hierro (30). Por tanto, un metabolismo del hierro alterado contribuye a la patogenia de la enfermedad, esto coincide con el hallazgo de niveles excesivamente elevados de hierro en el sistema nervioso de personas con EP (31).

El papel de la neuroinflamación en la EP no está completamente dilucidado hoy en día (18). Hasta ahora, se ha otorgado más importancia al posible papel del sistema inmune innato y, especialmente, a la microglía. Estas células en condiciones normales producen citocinas antiinflamatorias y también pueden generar factores tróficos como BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) (1). Cuando el estrés celular es superior, por ejemplo, al detectar alfa-sinucleína plegada de manera anormal (32) pasan a producir sustancias proinflamatorias. Otros factores que hacen especialmente susceptible a la *substantia nigra pars compacta* son la baja presencia de astrocitos reguladores en esta zona (33) y la presencia de neuromelanina que activa la microglía (34). Esta influencia de la neuroinflamación abre la puerta al eventual desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad que tengan como objetivo estas alteraciones (35).

2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dentro de los síntomas motores de la EP incluimos bradicinesia, rigidez muscular, temblor de reposo y alteraciones tanto en la postura como en la marcha (1).

La bradicinesia se evidencia por la dificultad de llevar a cabo movimientos repetidos, con una disminución en su velocidad y amplitud. Otras manifestaciones de la bradicinesia son la hiponimia, la hipofonía, la micrografía y las alteraciones de la marcha (ver más adelante). Existe por tanto una disminución del movimiento global (36).

El aumento del tono muscular en la enfermedad de Parkinson se conoce como rigidez. Se origina una resistencia a la movilización pasiva a lo largo de todo el movimiento del segmento corporal, que no se altera por la velocidad de la movilización y aumenta con maniobras de activación (Froment). Clásicamente se conocía como rigidez en *tubo de plomo*. Cuando a esta rigidez se suma el temblor aparece el fenómeno de *rueda dentada* (36).

En la EP característicamente encontramos un temblor de reposo (puede mejorar o desaparecer con la acción) y de baja frecuencia (4-6 Hz). Suele ser asimétrico durante toda la evolución de la enfermedad, aunque puede llegar a afectar a ambos lados corporales. Es más evidente en las partes distales de los miembros, sobre todo en las manos (37). No obstante, el temblor no tiene que estar necesariamente presente para establecer un diagnóstico de EP (38). Un 69% de los pacientes lo presentan al comienzo de la enfermedad, esta cifra asciende hasta el 75% a lo largo de la progresión (39).

Las alteraciones de la marcha consisten en pasos cortos, lentos con disminución en el braceo de forma asimétrica. En fases avanzadas pueden estar presentes de forma

espontánea bloqueos de la marcha; o bien ocurrir después de pasar por espacios estrechos (36).

Estas manifestaciones son heterogéneas entre los pacientes, no obstante, podemos distinguir dos subtipos principales atendiendo a las alteraciones motoras. Distinguimos un grupo de pacientes cuya clínica motora está dominada por el temblor, con una progresión de la enfermedad más lenta y con menos discapacidad que aquellos pacientes en los cuales el temblor es menos dominante (1).

Por otra parte, dentro de esta enfermedad detectamos una serie de síntomas no motores relevantes. Dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas destaca el deterioro cognitivo con eventual evolución a demencia en fases avanzadas: se alteran funciones ejecutivas, memoria y funciones visuoespaciales. Será asimismo habitual la aparición de depresión, ansiedad e incluso psicosis, lo anterior se puede acompañar de apatía y fatiga. La afectación se extiende a otros sistemas como el digestivo (estreñimiento pertinaz o disfagia), autónomo (alteraciones urinarias, hipotensión ortostática, disfunción sexual), hiposmia, alteraciones visuales, modificaciones en el sueño REM y dolor. Muchos de estos síntomas aparecen ya en la fase prodrómica anterior a la aparición de las alteraciones motoras (1,36).

La progresión de la enfermedad incluye una creciente dificultad en el control de los síntomas motores. Adquieren importancia las complicaciones del tratamiento sintomático a largo plazo como las fluctuaciones motoras y no motoras, la discinesia y la psicosis. Las discinesias son movimientos involuntarios hipercinéticos que suelen coincidir con las concentraciones pico de fármaco (levodopa) en sangre. Se pueden tratar por medio de la reducción de dosis de levodopa. Es por lo tanto importante conseguir un equilibrio entre el control motor y la aparición de discinesias con este tipo de fármacos (40).

En la EP avanzada destaca la resistencia de los síntomas al tratamiento con inestabilidad postural, caídas, disfagia, dificultades en el habla, disautonomía (incontinencia urinaria, estreñimiento, hipotensión) y demencia. Los anteriores aspectos son potentes predictores de dependencia y mortalidad (1).

2.6 DIAGNÓSTICO

El primer paso en el proceso diagnóstico consiste en establecer la presencia de parkinsonismo: bradicinesia asociado a rigidez y/o temblor. Por lo tanto, es imprescindible la presencia de bradicinesia mientras que no siempre encontraremos temblor (alrededor de un tercio de los pacientes con EP carecen de temblor) (41).

A continuación, buscaremos datos característicos y específicos de la EP que no aparezcan en parkinsonismos de otra etiología: respuesta excelente al tratamiento con levodopa, comienzo unilateral, temblor de reposo o el carácter progresivo del proceso (1,41).

El siguiente paso consiste en comprobar si el paciente presenta algún criterio absoluto de exclusión para el diagnóstico de EP. Destacamos el uso de medicación antidopaminérgica en los últimos meses, por ejemplo, algunos antipsicóticos o metoclopramida. Otros criterios de exclusión son la ausencia de respuesta a tratamiento

con levodopa o la historia de repetidos infartos con progresión concomitante de la sintomatología parkinsoniana (1,41).

Para finalizar buscaremos un conjunto de criterios que sugieran la presencia de un síndrome parkinsoniano diferente. Entre ellos destacan la rápida progresión de la discapacidad para la marcha, aparición precoz de caídas, disautonomía o gran disartria o disfagia (afectación bulbar), parkinsonismo bilateral simétrico o ausencia de la característica sintomatología no motora (41).

Los criterios diagnósticos de EP están sistematizados por el *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (42) y por la *Movement Disorder Society* (43).

Se trata, por tanto, de un diagnóstico fundamentalmente clínico. El diagnóstico definitivo solamente se puede hacer con estudios histopatológicos. Para la detección precoz en la fase prodrómica premotora se han propuesto numerosos biomarcadores (1). Dentro de las técnicas de imagen destacan el PET y SPECT, los cuales valoran la densidad de terminales dopaminérgicos presinápticos de *substantia nigra pars compacta*. Estos métodos podrían ayudar, por ejemplo, en el diagnóstico diferencial con el temblor esencial. Por medio del DaT-SPECT (con marcador del transportador de dopamina) se puede incluso encontrar alteraciones en portadores asintomáticos de mutaciones en *LRRK2* (en concreto *G2019S*). Esto pone de manifiesto la utilidad de estos procedimientos para un diagnóstico precoz de la enfermedad (44). En general, las técnicas de imagen no nos permiten distinguir la EP de otros síndromes parkinsonianos que incluyan degeneración dopaminérgica (1).

Está en estudio la eventual utilidad de paneles de parámetros bioquímicos en fluidos biológicos tales como líquido cefalorraquídeo (por ejemplo, alfa-sinucleína, *DJ-1* o *Tau*) para conseguir un diagnóstico más temprano de la enfermedad (1).

Otro elemento que puede contribuir al diagnóstico es el análisis genético en pacientes con familiares diagnosticados de formas monogénicas de EP.

Dentro del proceso de exclusión de otras causas podríamos incluir la realización de una resonancia magnética cerebral o un estudio analítico (36). Por medio de una resonancia magnética se puede detectar diferentes lesiones estructurales de los ganglios basales que podrían justificar un parkinsonismo secundario: tumores, lesiones vasculares, granulomas, depósito de metales (cobre en la enfermedad de Wilson). Esta prueba de imagen es también útil para descartar una hidrocefalia normotensiva. El diagnóstico de enfermedad de Wilson precisaría así mismo de una analítica de sangre (45).

2.7 TRATAMIENTO

Actualmente las recomendaciones terapéuticas se orientan hacia un tratamiento lo más precoz posible de la EP. Existen indicios de que un inicio precoz del tratamiento mejora la respuesta terapéutica del paciente a lo largo de la evolución de su enfermedad (46). Estudios recientes sugieren un posible efecto modificador de la enfermedad en algunos fármacos tales como los inhibidores de MAO-B (47).

La combinación de levodopa con un inhibidor de la decarboxilasa (carbidopa o benseracida) es la forma de tratamiento más eficaz. La rigidez y bradicinesia responden

adecuadamente mientras que el control del temblor es peor (1). Sin embargo, el uso de levodopa se ha asociado con el comienzo de complicaciones derivadas del tratamiento tales como la discinesia o los fenómenos de deterioro de fin de dosis (*wearing off*). Esto ha hecho que clásicamente se intentase diferir el uso de estos fármacos y se comenzase por otros tales como los inhibidores de MAO-B y agonistas dopaminérgicos (41). Hoy en día este concepto se pone en cuestión ya que la levodopa tiene más eficacia y menos efectos secundarios que los otros fármacos, las complicaciones motoras están relacionadas con la dosis de levodopa y no con el momento de inicio de la terapia (48).

Los principales efectos secundarios de la levodopa incluyen mareo y molestias gastrointestinales. No obstante, a medida que la enfermedad avanza tras varios años y los requerimientos de dosis son mayores, aparecen otros efectos secundarios tales como manifestaciones psiquiátricas, hipotensión ortostática o las ya nombradas complicaciones motoras. Este aumento de dosis también origina que existan mayores oscilaciones en las concentraciones sanguíneas de fármaco (41).

El uso de agonistas dopaminérgicos puede retrasar la introducción de la terapia con levodopa. No obstante, tienen menos eficacia que la levodopa y su uso está limitado por sus efectos secundarios. Se pueden combinar con levodopa para reducir los períodos en *off* así como la acinesia matutina debido a su mayor duración de efecto. El agonista dopaminérgico apomorfina se usa de forma aguda en los períodos de deterioro de fin de dosis (41).

Los inhibidores de la catecol-o-metil transferasa inhiben el metabolismo tanto de la levodopa como de la dopamina, aumentando consecuentemente los efectos secundarios de la levodopa (41).

Los inhibidores de la monoamina oxidasa B reducen el período de deterioro de fin de dosis combinados con L-dopa (41).

La amantadina se usa principalmente para reducir la discinesia inducida por levodopa mientras que los anticolinérgicos (trihexifenidilo), para el temblor asociado a la enfermedad. Su uso, sin embargo, se ha restringido debido a los efectos secundarios (41).

La psicosis en el contexto de la EP se puede tratar con quetiapina o ziprasidona (49).

Las técnicas quirúrgicas de estimulación cerebral profunda se indican cuando el control de las fluctuaciones motoras y del temblor es refractario a tratamiento. Consiste en el implante de generadores de impulsos por medio de estereotaxia (41). Las principales dianas de esta cirugía son el núcleo subtalámico (mayor reducción de medicación y mejor control del temblor) y el globo pálido interno (mejor control de la discinesia y menos efectos secundarios) (50). Estudios llevados a cabo con estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico de manera precoz sugieren beneficios respecto al tratamiento médico, lo que puede hacer que la indicación quirúrgica no se limite a las etapas avanzadas de la enfermedad (51).

Para el control de la enfermedad avanzada existen otras dos terapias disponibles. Por una parte, la administración enteral de levodopa y carbidopa (duodopa). Esta técnica se usa en la enfermedad avanzada debido a la refractariedad de las complicaciones motoras. Los fármacos se administran a través de una yeyunostomía (41). Se ha demostrado una reducción de los períodos en *off* y de la discinesia respecto a las pautas

clásicas de levodopa oral (51). Otra de las terapias útiles en el control de los pacientes con fluctuaciones motoras graves es la infusión subcutánea de apomorfina (1). Estas dos terapias se basan en un aporte más constante de fármaco por lo que la estimulación dopaminérgica será más estable (52).

2.8 NUEVAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Uno de los principales objetivos en la investigación relacionada con la EP es el desarrollo de terapias con capacidad modificadora de la enfermedad. Algunas de las potenciales dianas terapéuticas son la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la actividad de canales de calcio y todos los procesos relacionados con la alfa-sinucleína (1,53).

2.9 EJERCICIO FÍSICO Y EP

Se define la terapia con ejercicio físico como una prescripción individualizada de actividad física con el objetivo de recuperar la salud y de prevenir el avance de una enfermedad o de la discapacidad que ocasiona. Esta prescripción debe tener en cuenta las comorbilidades del paciente y otros parámetros importantes tales como el tipo de ejercicio físico, la intensidad, la frecuencia y la duración (54).

Varios estudios epidemiológicos han sugerido una relación entre la práctica de ejercicio físico (de moderado a vigoroso) a edades medias con un riesgo menor de desarrollar EP en el futuro (55).

Hasta la fecha no se ha conseguido desarrollar ninguna terapia con capacidad neuroprotectora o modificadora de la enfermedad en EP (56). Contamos con una creciente evidencia científica (tanto en modelos animales como en ensayos clínicos con pacientes) de que la práctica de ejercicio físico puede mejorar los síntomas motores y no motores de la EP (57,58). No obstante, todavía no se comprenden todos los mecanismos que podrían mediar estos efectos potencialmente modificadores de la enfermedad (56).

Se ha sugerido que la práctica de ejercicio físico puede tener efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso central tales como estimular la angiogénesis, neurogénesis, neuroplasticidad, aportar un efecto antiinflamatorio, mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés oxidativo, incrementar la conectividad cerebral y aumentar factores neurotróficos como por ejemplo BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) (59, 60).

Respecto a los posibles beneficios específicos sobre pacientes con EP, se cree que la actividad física puede aumentar la neuroplasticidad y restaurar parcialmente los circuitos de los ganglios basales. Lo anterior promueve un mejor aprendizaje motor y rendimiento (57).

3. Objetivos

El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar el papel de la actividad física en el potencial control sintomático y modificación de la progresión de la EP. Se estudiarán los beneficios obtenidos con cada una de las modalidades de entrenamiento, así como los posibles riesgos a los que se exponen los pacientes con su práctica. Con lo anterior, se intentará dilucidar qué tipo de actividad física es más adecuada para los pacientes con EP. Se tratará de establecer un conjunto de recomendaciones sobre el ejercicio físico para aplicar a esta enfermedad.

4. Metodología

4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica usando las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), Cochrane y SciELO. Se usó una combinación de las siguientes palabras clave: “parkinson’s disease” AND (“physical activity” OR “sport” OR “exercise” OR “physical therapy”).

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron tanto revisiones sistemáticas como ensayos clínicos controlados y aleatorizados, publicados en los últimos 10 años, realizados en seres humanos y escritos en inglés.

4.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Después de eliminar los duplicados se hizo un cribado basado en el título y resumen de cada uno de los artículos. Se seleccionaron aquellos ensayos clínicos dirigidos a un grupo de pacientes con un diagnóstico definido de EP que practican ejercicio físico como una forma de intervención terapéutica. Se analizó que la descripción del ejercicio físico realizado fuera exhaustiva e incluyera datos sobre frecuencia, intensidad y duración. Por otra parte, se buscó que hubiera datos estadísticos sobre los parámetros medidos tanto antes como después de la intervención y que los efectos del ejercicio físico fueran medidos como resultados primarios. Se incluyeron intervenciones basadas en ejercicio aeróbico, de fuerza, de equilibrio, con señales y multimodal. Entre los parámetros de respuesta medidos se incorporaron cambios en los síntomas motores y no motores, en la tasa de caídas, en la marcha, en la calidad de vida y en la progresión de la enfermedad.

Con estos criterios se seleccionó un total de 662 artículos. Después de eliminar los duplicados en el cribado se excluyeron 604 artículos según los siguientes criterios:

- Excluidos basados en título (no cumple con los objetivos básicos de la revisión): 221

- La intervención no consiste en la aplicación de un ejercicio físico concreto (es una ayuda tecnológica, consideraciones sobre cómo llevar a cabo un ejercicio específico o terapias cognitivas): 114

- Pacientes con otras comorbilidades neurológicas importantes a mayores de la EP, o bien en el estudio se incluyen pacientes con diferentes enfermedades neurológicas heterogéneas: 65

- Estudios basados en otro tipo de terapias como la estimulación transcraneal directa, la estimulación periférica mecánica automática, tratamientos neuroquirúrgicos y acupuntura: 61

- Número de participantes menor de 35: 52

- Combinación de la actividad física con terapia farmacológica: 39
- Duración de la intervención menor de 8 semanas: 20
- Se trata de diseños para hacer un ensayo clínico en el futuro o bien de estudios en proceso: 10
- Se trata de modalidades de ejercicio muy concretos de un área geográfica específica: 9
- No aleatorizado: 5
- Estudios basados en movimientos pasivos: 5
- Evaluaciones económicas: 3

Después del cribado se analizó de manera exhaustiva un total de 43 artículos científicos, de los cuales se excluyeron 14 según los criterios señalados en la Figura 1.

4.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

Después de realizar la selección de artículos, se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los ensayos clínicos incluidos: autor, fecha de publicación, tamaño de la muestra, descripción de la muestra (edad, sexo), estado de la enfermedad, intervención, variables de resultado y resultados. La información se resumió y se tabuló (Tabla 1).

4.5 CALIDAD Y ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGOS

Para analizar la calidad de los estudios se usó la escala de calidad metodológica PEDro (61). En esta escala se analizan 11 apartados que incluyen aspectos relacionados tanto con la validez externa como con la interna. Es capaz de detectar sesgos potenciales con fiabilidad (62) y validez (61). Se estableció un punto de corte de al menos 6 para considerar a un ensayo clínico como de alta calidad. Lo anterior se ha demostrado adecuado para distinguir entre estudios de alta y baja calidad (63).

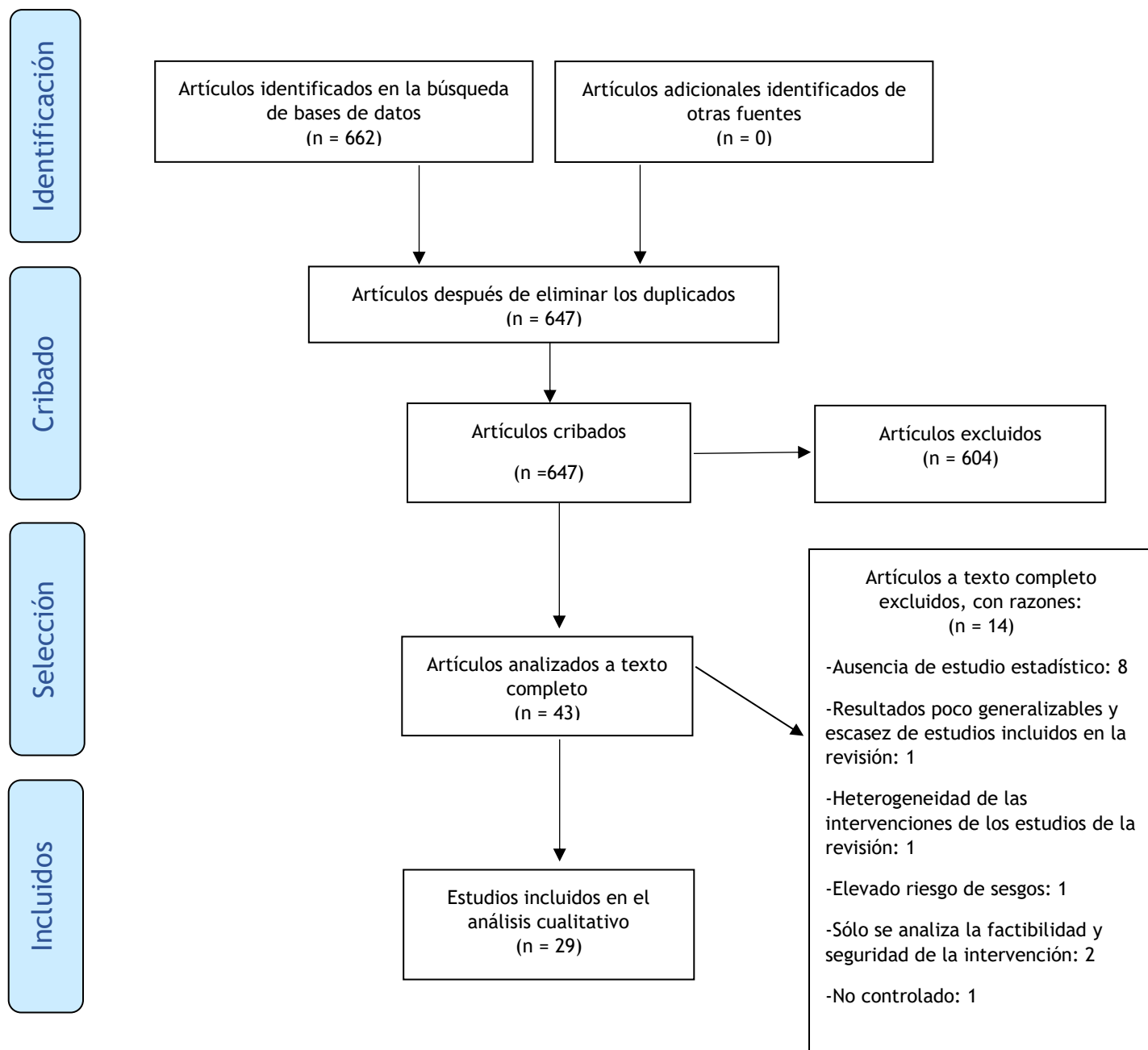


Figura 1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda basado en *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*

5. Resultados

5.1 ESTUDIOS INCLUIDOS

Se incluyeron 29 artículos dentro del análisis cualitativo: 19 ensayos clínicos y 10 revisiones sistemáticas.

5.2 DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Un total de 1286 sujetos se analizaron en los ensayos clínicos incluidos. Todos incluyeron personas de ambos sexos, salvo uno que no especificó el género de los participantes (64). En la mayoría de los ensayos predominaron los individuos varones. Los datos estadísticos sobre la edad de los participantes figuran en la Tabla 1 (media \pm desviación estándar). La edad media osciló entre 59 y 75 años. Encontramos sujetos representantes de todos los estados de H&Y (escala Hoehn and Yahr), aunque la mayoría de los estudios incluyen a pacientes en rango II-III.

La duración de cada sesión de ejercicio osciló entre 30 y 120 minutos (la mayoría con una frecuencia de 2 o 3 veces a la semana). La duración de la intervención osciló entre 8 y 104 semanas.

Los estudios seleccionados (tanto ensayos clínicos como revisiones sistemáticas con metaanálisis) versaron sobre diversos tipos de entrenamiento físico: fuerza (7 estudios), equilibrio (3 estudios), prevención de caídas (3 estudios), uso de señales (4 estudios), aeróbico (4 estudios), baile (2 estudios), comparación entre diferentes modalidades de ejercicio (4 estudios), análisis de parámetros fisiológicos (2 estudios).

5.3 RIESGO DE SESGOS Y CALIDAD METODOLÓGICA

Para disminuir el riesgo de sesgo se analizó cada ensayo clínico con la escala PEDro. Los resultados se exponen en la Tabla 2. El rango de puntuación de los estudios fue entre 6 y 9 (por encima del punto de corte anteriormente expuesto). Como es lógico, debido al tipo de intervención (práctica de ejercicio físico), ninguno de los estudios cegó a los sujetos ni a los terapeutas. Sin embargo, la mayoría cegaron al evaluador (79%). Respecto a las pérdidas durante el ensayo, el 58% de los estudios tuvieron menos del 15% de pérdidas. La mayoría plantearon un análisis por intención de tratar (68%).

Estudio	Intervención	Participantes	Protocolo del grupo de intervención	Protocolo del grupo control	Variables de resultado	Resultado
Entrenamiento de fuerza						
<i>Silva-Batista et al. (2016)</i>	Entrenamiento de fuerza sobre superficies inestables versus entrenamiento de fuerza versus control	<u>Total:</u> 39 II-III H&Y <u>Fuerza:</u> 13; EM: 64.1 ± 9.1; 30% mujeres <u>Fuerza e inestabilidad:</u> 13; EM: 64.2 ± 10.6; 30% mujeres <u>Control:</u> 13; EM: 64.2 ± 8.3; 44% mujeres	Entrenamiento de fuerza con o sin ejercicios motores de alta complejidad sobre superficies inestables y con aumento progresivo de la intensidad 50min, 2/S, 12S	Ningún tipo de ejercicio físico	<u>Variables primarias:</u> -Movilidad (TUG) <u>Variables secundarias:</u> -UPDRS-III (con medicación) -Cognición (MoCA) -Calidad de vida (PDQ-39) -Fuerza muscular en la prensa de pierna (1RM)	El entrenamiento de fuerza con y sin inestabilidad mejora la fuerza muscular significativamente. Los siguientes parámetros únicamente mejoran con el entrenamiento con fuerza e inestabilidad: -TUG: -1.9 segundos -UPDRS-III: -4.5 score -MoCA: +6.0 score -PDQ-39: -5.2 score
<i>Silva-Batista et al. (2017)</i>					<u>Variables secundarias:</u> -Cognición (MoCA) -Equilibrio (BESTest y Biodex Balance system) -Miedo a las caídas (FES-I)	Los siguientes parámetros únicamente mejoran con el entrenamiento con fuerza e inestabilidad: -BESTest -Biodex Balance system -FES-I En el grupo de entrenamiento de fuerza con inestabilidad hay correlación de MoCA con: -BESTest: r=0.72; p=0.005 -FES-I: r= -0.75; p=0.002
<i>Corcos et al. (2013)</i>	Entrenamiento de fuerza progresivo versus programa de estiramiento, equilibrio y fortalecimiento (mFC)	<u>Total:</u> 48 II-III H&Y <u>Fuerza progresivo:</u> 24; EM: 59 ± 4.6 41.3 % mujeres <u>mFC:</u> 24; EM: 58.6 ± 5.6; 41.7 % mujeres	Entrenamiento de fuerza progresivo con 11 tipos de ejercicio diferentes 60-90min; 2/S, 104S	Programa basado en estiramientos, ejercicios de equilibrio, respiración y ejercicios de fortalecimiento no progresivos	<u>Variables primarias:</u> -UPDRS-III (sin medicación) <u>Variables secundarias</u> -UPDRS-III (con medicación) -Dosis de medicación (LED) -Velocidad y fuerza -Habilidad funcional (mPPT) -Calidad de vida (PDQ-39)	A los 24 meses la diferencia entre grupos (UPDRS-III sin medicación) fue de -7.3 puntos a favor del brazo de entrenamiento de fuerza progresivo (moderadamente importante en la clínica). No obstante, a los 6 meses la diferencia era no significativa. La fuerza muscular y la velocidad de movimiento (sin medicación) sufrieron una mejoría superior también en este grupo.
<i>Rafferty et al. (2017)</i>					-Velocidad de marcha -Longitud de la zancada -Cadencia -Tiempo de doble apoyo Cada uno medido bajo 4 condiciones diferentes (con/sin medicación; marcha cómoda/rápida) -Fuerza en el tobillo (con/sin medicación)	No hay diferencias significativas entre grupos a los 24 meses. Ambos grupos mejoraron: -Velocidad de la marcha sin medicación (moderadamente significativo en la clínica con UPDRS) -Cadencia en todas las condiciones -Fuerza del tobillo con y sin medicación. Modificaciones en este parámetro no se asociaron a cambios en la marcha.

Tabla 1. Análisis descriptivo de los ensayos clínicos incluidos

Estudio	Intervención	Participantes	Protocolo del grupo de intervención	Protocolo del grupo control	Variables de resultado	Resultado
Entrenamiento de fuerza						
<i>Ortiz-Rubio et al. (2017)</i>	Entrenamiento de fuerza versus ejercicio de baja intensidad (control)	<u>Total:</u> 46 II-III H&Y <u>Intervención:</u> 23; EM: 74.2 ± 5.8; 26% mujeres <u>Control:</u> 23; EM: 75.4 ± 6.5; 30% mujeres II-III H&Y	Entrenamiento basado en miembros inferiores con bandas elásticas 60min, 2/S, 8S	Entrenamiento de baja intensidad basado en respiración, estiramientos y relajación	Equilibrio (Mini-BESTest) Fatiga (Piper Fatigue Scale)	Mejoría significativa en equilibrio (sobre todo control postural reactivo) y fatiga.
Entrenamiento de equilibrio						
<i>Conradsson et al. (2015)</i>	Entrenamiento con ejercicios de equilibrio y marcha versus cuidado habitual (control)	<u>Total:</u> 100 II-III H&Y <u>Intervención:</u> 51 EM: 72.9 ± 6; 40% mujeres <u>Control:</u> 49 EM: 73.6 ± 5.3; 49% mujeres	Entrenamiento con ejercicios de equilibrio (integración sensorial, ajustes corporales anticipatorios, agilidad motora, límites de estabilidad) y marcha incorporando también dobles tareas. Los ejercicios fueron progresivos, específico y adaptados. 60min, 3/S, 10S	Cuidados habituales	Análisis a corto plazo (medido en período con medicación) <u>Variables primarias:</u> -Equilibrio (Mini-BESTest) -Velocidad de la marcha (en marcha normal y también con doble tarea) -Caídas (FES-I) <u>Variables secundarias:</u> -Actividades de la vida diaria -Nivel de actividad física (media de pasos por día) -Rendimiento de tareas cognitivas durante la marcha	Mejoría significativa tanto en el equilibrio como en la marcha en el grupo de intervención respecto al grupo control. No diferencias significativas entre grupos respecto a la marcha con doble tarea, pero si mejoría de la tarea cognitiva durante la marcha. Tampoco diferencias respecto a las caídas. Mejoría significativa a favor del grupo de entrenamiento en las actividades de la vida diaria.
<i>Wallén et al. (2018)</i>	Entrenamiento con ejercicios de equilibrio y marcha versus cuidado habitual (control)	<u>Total:</u> 100 II-III H&Y <u>Intervención:</u> 51 EM: 73.1 ± 5.8; 37% mujeres <u>Control:</u> 49 EM: 73 ± 5.5; 49% mujeres			Análisis a largo plazo (medido en período con medicación) <u>Variables primarias</u> -Equilibrio (Mini-BESTest) -Velocidad de la marcha -Análisis de la velocidad de deterioro (con modelos de regresión)	No se encontraron diferencias significativas ni a los 6 ni a los 12 meses de seguimiento. La velocidad de deterioro tanto en equilibrio como en la marcha fue significativamente superior en el grupo de intervención respecto al grupo control.
<i>Wong-Yu y Mak (2015)</i>	Entrenamiento con ejercicios de equilibrio versus entrenamiento del miembro superior (control)	<u>Total:</u> 84 II-III H&Y <u>Intervención:</u> 41 EM: 59.4±9; 39% mujeres <u>Control:</u> 43 EM: 62.6±8.9; 46% mujer	Entrenamiento multidimensional del equilibrio 120 min, 1/S, 8S	Entrenamiento del miembro superior (estiramientos, flexibilidad...)	Variables en período con medicación -Equilibrio (BESTest) (medida primaria) -Velocidad marcha -TUG doble tarea -Actividades de la escala de equilibrio (ABC score)	Mejoría significativa después de acabar el programa: - BESTest (se mantiene hasta 12 meses después) -Velocidad marcha (se mantiene hasta 6 meses) -TUG doble tarea (se mantiene hasta 12 meses)

Tabla 1. (continuación)

Estudio	Intervención	Participantes	Protocolo del grupo de intervención	Protocolo del grupo control	Variables de resultado	Resultado
Entrenamiento para prevención de caídas						
<i>Allen et al. (2010)</i>	Entrenamiento orientado a factores de riesgo de caídas versus cuidados habituales	<u>Total:</u> 48 (pacientes con alguna caída previa o con riesgo clínico de caídas) <u>Intervención:</u> 24 EM 66 ± 10; 46% mujeres <u>Control:</u> 24 EM 68 ± 7; 46% mujeres	Entrenamiento mínimamente supervisado orientado al equilibrio, fuerza del miembro inferior y bloqueo de la marcha 40-60min, 3/S, 26S	Cuidados habituales	(Mediciones realizadas en período con medicación) <u>Variables primarias:</u> -PD falls risk score <u>Variables secundarias:</u> -Equilibrio -Fuerza en miembro inferior -Bloqueo de la marcha -Actividad física (SPPB) -Miedo a las caídas (FES-I) -Calidad de vida (PDQ-39)	No hubo diferencias significativas en la tasa de caídas entre ambos grupos. Hubo diferencias significativas a favor del grupo de intervención en el bloqueo de la marcha y en la capacidad para levantarse.
<i>Canning et al. (2014)</i>	Entrenamiento basado en equilibrio, fuerza de miembro inferior y bloqueo de la marcha versus cuidados habituales	<u>Total:</u> 231 (pacientes con alguna caída previa o con riesgo clínico de caídas) <u>Intervención:</u> 115 EM 71.4 ± 8.1; 40% mujeres <u>Control:</u> 116 EM 69.9 ± 9.3; 43% mujeres	Entrenamiento mínimamente supervisado orientado al equilibrio, fuerza del miembro inferior y bloqueo de la marcha 40-60min, 3/S, 26S	Cuidados habituales	(Mediciones realizadas en período con medicación) <u>Variables primarias:</u> -Tasa de caídas -Proporción de pacientes que tuvieron una caída durante el período de intervención <u>Variables secundarias:</u> -Equilibrio, movilidad, bloqueo de la marcha, actividad física habitual -Miedo a las caídas (FES-I) -Calidad de vida (PDQ-39)	No hubo diferencias significativas ni en la tasa de caídas ni en la proporción de pacientes que tuvieron una caída. En los pacientes con enfermedad menos avanzada hubo significativamente menos caídas en el grupo de intervención. Hubo diferencias significativas a favor del grupo intervención en el rendimiento físico (<i>Short Physical Performance Battery</i>), capacidad para levantarse, miedo a las caídas y calidad de vida.
ENTRENAMIENTO CON SEÑALES RÍTMICAS						
<i>Song et al. (2015)</i>	Entrenamiento con señales rítmicas auditivas y visuales versus cuidados habituales	<u>Total:</u> 116 <u>Intervención:</u> 58 EM 65.7 ± 8.1; 46% mujeres <u>Control:</u> 58 EM 66.1 ± 7.9; 48% mujeres	Entrenamiento de la marcha con señales rítmicas auditivas (con un metrónomo) y visuales (con una cinta fija al suelo) 30min, 5/S, 8S	Cuidados habituales	-Longitud de la zancada -Cadencia -Velocidad -UPDRS II y III -Test 6 minutos andando -Equilibrio (BBS)	Hubo diferencias significativas a favor del grupo de intervención en la longitud de zancada, cadencia, UPDRS II y III, test de 6 minutos andando y BBS. En el análisis temporal intragrupo los resultados fueron significativamente mejores a las 8 semanas que a las 4 semanas.
<i>Thaut et al. (2018)</i>	Entrenamiento con señales rítmicas auditivas visuales durante 24 semanas versus mismo esquema discontinuando el entrenamiento 8 semanas	<u>Total:</u> 37 (con al menos dos caídas en los últimos 12 meses) III-IV H&Y <u>Intervención:</u> 30 EM 71 ± 7; 43% mujeres <u>Control:</u> 30 EM 73 ± 8; 53% mujeres	Entrenamiento de marcha con señales rítmicas auditivas (metrónomo) 30min, 7/S, 24S	Mismo esquema que el grupo intervención, pero eliminando el entrenamiento entre las semanas 8 y 16	-Longitud de la zancada -Cadencia -Velocidad -Dorsiflexión del tobillo (rango de movimiento en grados) - Equilibrio (BBS) - TUG -Miedo a las caídas (FES-I) -Índice de caídas	El índice de caídas de ambos grupos disminuyó significativamente a la semana 8. En la semana 16 este índice aumentó significativamente en el grupo control que discontinuó el tratamiento mientras que siguió disminuyendo en el grupo que lo continuó. A la semana 24 las diferencias entre grupos ya no eran significativas. La dorsiflexión del tobillo se correlacionó significativamente con cambios en la marcha, miedo a las caídas e índice de caídas.

Tabla 1. (continuación)

Estudio	Intervención	Participantes	Protocolo del grupo de intervención	Protocolo del grupo control	Variables de resultado	Resultado
ENTRENAMIENTO AERÓBICO						
<i>Altmann et al. (2016)</i>	Entrenamiento aeróbico versus entrenamiento del equilibrio y estiramientos versus no intervención	<u>Total:</u> 30 I-III H&Y <u>Aeróbico:</u> 11 EM 62.8 ± 8.6 <u>Equilibrio-estiramientos:</u> 9 EM 63.3 ± 7.3 <u>No intervención:</u> 10 EM 67.8 ± 9.8	<u>Aeróbico:</u> en una cinta de correr progresivo hasta alcanzar el 75% de la frecuencia cardíaca. <u>Equilibrio-estiramientos:</u> ejercicios de estiramiento y de equilibrio en una plataforma. 20min progresivo hasta 45min, 3/S, 16S	Cuidados habituales	-Severidad de la enfermedad (UPDRS) -Estado anímico (BDI, AS, BAS) -Cognición (velocidad de procesamiento, memoria y función ejecutiva) (DRS) -Producción de lenguaje (descripción de dibujos) Las últimas dos variables se midieron tanto con tareas simples como con dobles	Hubo diferencias significativas a favor del grupo de entrenamiento aeróbico en: -Función ejecutiva (mejoró significativamente en el caso de tareas simples) -Producción del lenguaje (diferencias significativas respecto al grupo de equilibrio y estiramientos) -Aparición de síntomas depresivos: estos aumentaron solamente en el grupo control
ENTRENAMIENTO CON BAILE						
<i>Duncan y Earhart (2015)</i>	Entrenamiento basado en baile (tango) versus no intervención	<u>Total:</u> 62 I-IV H&Y <u>Intervención:</u> 32 EM: 69.3 ± 1.9; 40% mujeres <u>Control:</u> 30 EM: 69 ± 1.5; 47% mujeres	Entrenamiento con tango argentino en un ambiente comunitario con ayuda de instructores 60min, 2/S, 52S	Cuidados habituales	Medidas sin medicación <u>Variables primarias:</u> -UPDRS-III <u>Variables secundarias:</u> -UPDRS I y II -Equilibrio (Mini-BESTest) -Bloqueo de la marcha (FOG-Q) - Test 6 minutos andando -Velocidad de la marcha bajo diversas condiciones -Destreza manual (9HPT)	Hubo diferencias significativas a favor del grupo de intervención en: -UPDRS-III -Equilibrio (Mini-BESTest) - Test 6 minutos andando -Velocidad de la marcha (caminando hacia delante) -Destreza manual (9HPT)
COMPARACIÓN ENTRE EJERCICIOS						
<i>Zhang et al. (2015)</i>	Entrenamiento con ejercicio multimodal versus práctica de Tai Chi	<u>Total:</u> 40 I-IV H&Y <u>Multimodal:</u> 20 EM: 64.3 ± 10.5; 45% mujeres <u>Tai Chi:</u> 20 EM: 66 ± 11.8; 35% mujeres	<u>Ejercicio multimodal:</u> entrenamiento de músculos centrales, superación de obstáculos, bicicleta estática, placa de corrección del tobillo <u>Tai-Chi:</u> 24 posturas diferentes 60min, 2/S, 12S	No procede	<u>Variables primarias:</u> -Equilibrio (BBS) <u>Variables secundarias:</u> -UPDRS-III -Longitud de la zancada -Velocidad de la marcha -TUG	Mejoría significativa en ambos grupos de: - UPDRS-III -Longitud de la zancada -Velocidad de la marcha -TUG Mejoría significativa sólo en el grupo multimodal: -Equilibrio (BBS) No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.
<i>Santos et al. (2017)</i>	Entrenamiento del equilibrio versus entrenamiento de fuerza	<u>Total:</u> 40 1.5-3H&Y <u>Equilibrio:</u> 21 EM: 68.5 ± 6.5; 41% mujeres <u>Fuerza:</u> 19 EM: 67 ± 7.9; 21% mujeres	<u>Equilibrio:</u> entrenamiento de equilibrio, independencia funcional y marcha <u>Fuerza:</u> centrado en extremidades inferiores y tronco 60min, 2/S, 12S	No procede	Mediciones con medicación <u>Variables primarias:</u> -Medidas en una plataforma de fuerza bajo diferentes condiciones <u>Variables secundarias:</u> -BESTest	Se encontró una mejoría significativa en el control postural únicamente en el grupo de entrenamiento de equilibrio (bajo la condición de apoyo con una sola pierna en la plataforma de fuerza). Comparando ambos grupos existen diferencias significativas a favor del entrenamiento del equilibrio en el control motor y en algunos parámetros del BESTest.

Tabla 1. (continuación)

Estudio	Intervención	Participantes	Protocolo del grupo de intervención	Protocolo del grupo control	Variables de resultado	Resultado
COMPARACIÓN ENTRE EJERCICIOS						
<i>Shulman et al. (2013)</i>	Entrenamiento en cinta de correr (baja intensidad) versus entrenamiento en cinta de correr (alta intensidad) versus estiramientos y entrenamiento de fuerza	<u>Total:</u> 67 (con alteraciones en la marcha) I-III H&Y <u>Cinta de correr baja intensidad:</u> 22 EM: 65.8 ± 11.5; 27% mujeres <u>Cinta de correr alta intensidad:</u> 23 EM: 66.1 ± 9.7; 30% mujeres <u>Estiramientos y fuerza:</u> 22 EM: 65.3 ± 11.3; 18% mujeres	<u>Cinta de correr (baja intensidad):</u> 50 min a 40-50% reserva de frecuencia cardíaca <u>Cinta de correr (alta intensidad):</u> 30 min a 70-80% reserva de frecuencia cardíaca <u>Estiramientos y fuerza:</u> centrado en miembro inferior 3/S, 13S	No procede	Mediciones con medicación <u>Variables primarias:</u> -Velocidad de la marcha (test 6 minutos andando) -Cardiovascular: consumo pico de oxígeno por tiempo (VO ₂) y fuerza muscular (1RM) <u>Variables secundarias:</u> -UPDRS -Discapacidad -Síntomas no motores	-Velocidad de la marcha: los tres tipos de ejercicio la mejoraron significativamente, sin haber diferencias entre grupos. La mayor mejora fue en el grupo de cinta de correr a baja intensidad -VO ₂ : los dos ejercicios en cinta de correr lo mejoraron más que el grupo de estiramientos y fuerza -Fuerza muscular: sólo mejoró en el grupo de estiramientos y fuerza No se encontraron modificaciones significativas en las variables secundarias, únicamente en la subescala motora de UPDRS en el grupo de estiramientos y fuerza.
OTROS ESTUDIOS						
<i>Mavrommati et al. (2017)</i>	Análisis transversal de la respuesta aguda al ejercicio en pacientes con EP versus controles sedentarios sanos	<u>Total:</u> 138 <u>EP:</u> 83 EM: 67 ± 8; 26% mujeres <u>Control:</u> 55 EM: 67 ± 5; 53% mujeres	No procede	No procede	Medición transversal de: frecuencia cardíaca, VO ₂ , VCO ₂ , ventilación.	Valores significativamente más elevados en el grupo de controles sanos en: frecuencia cardíaca, VO ₂ , VCO ₂ y ventilación. La razón de intercambio respiratorio no difirió entre grupos.
	Intervención con la aplicación de ejercicio en pacientes con EP	Pacientes que participaron en la intervención: 37 EM: 65 ± 7; 43% mujeres	Entrenamiento consistente en ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza 60min, 2/S, 24S	Lo mismo que el grupo intervención pero el test de ejercicio se hizo con una cadencia de 60 revoluciones por minuto.	Mediciones con medicación Ejercicio progresivo hasta fatiga volitiva con las siguientes mediciones: frecuencia cardíaca, VO ₂ , VCO ₂ , ventilación, razón de intercambio respiratorio, pulso de O ₂ y ventilación total.	Entre los pacientes que hicieron ejercicio hubo un incremento significativo en la razón de intercambio respiratorio y una reducción de la presión arterial. No hubo cambios significativos en la capacidad aeróbica ni en la respuesta de la frecuencia cardíaca.
<i>Nascimento et al. (2011)</i>	Pacientes con esquema de ejercicio multimodal versus pacientes sin intervención versus sanos sin intervención	<u>Total:</u> 60 <u>Pacientes que no hicieron ejercicio:</u> 17 EM: 66.3 ± 2; 47% mujeres <u>Pacientes que hicieron ejercicio:</u> 24 EM: 67.7 ± 1.9; 42% mujeres <u>Sanos que no hicieron ejercicio:</u> 19 EM: 70.8 ± 2.2; 58% mujeres	Ejercicio multimodal. Moderado: aeróbico, estiramientos, fuerza muscular, coordinación motora y equilibrio 60min, 3/S, 26S	Pacientes que no siguieron ningún esquema de ejercicio durante las 26 semanas. Sanos que no hicieron ejercicio regular durante las 26 semanas del estudio ni durante las 26 semanas previas.	Niveles de homocisteína séricos	La concentración media de homocisteína en sangre de los pacientes que hicieron ejercicio fue similar a los controles sanos y significativamente inferior a la de los pacientes que no hicieron ejercicio. No contamos con niveles de homocisteína previos a la intervención. Los pacientes que no hicieron ejercicio requirieron dosis superiores de levodopa. Se encontró una relación positiva significativa entre la dosis de levodopa y las concentraciones de homocisteína en el grupo de pacientes que no hicieron ejercicio.

Tabla 1. (continuación)

S: semana, UKBBC: *UK Brain Bank Criteria*, H&Y: grados *Hoehn & Yahr*, Min: minuto, EM: edad media, TUG: prueba “levántese y ande”, UPDRS-III: *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*, MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*, PDQ-39: *Parkinson’s Disease Questionnaire*, 1RM: una repetición máxima, BESTest: *Balance Evaluation Systems Test*, FES-I: *Falls Efficacy Scale-International*, MPPT: *Modified Physical Performance Test*, LED: dosis equivalente de levodopa, SPPB: *Short Physical Performance Battery*, BBS: *Berg Balance Scale*, DRS: *Dementia Rating Scale*, BDI: *Beck Depression Inventory-II*, AS: *Apathy Scale*, BAS: *Beck Anxiety Scale*, FOG-Q: *Freezing of Gait Questionnaire*, 9HPT: *Nine-Hole Peg Test*

Estudio	Criterios de Elegibilidad	Asignación aleatoria	Asignación oculta (enmascaramiento)	Similares al inicio	Sujeto cegado	Terapeuta cegado	Evaluador cegado	<15% de pérdidas	Análisis por intención de tratar	Comparación estadística entre grupos	Medidas puntuales y de variabilidad para resultados	Total
<i>Silva-Batista et al. (2016)</i>	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
<i>Silva-Batista et al. (2017)</i>	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8
<i>Corcos et al. (2013)</i>	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	7
<i>Rafferty et al. (2017)</i>	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	7
<i>Ortiz-Rubio et al. (2017)</i>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
<i>Conradsson et al. (2015)</i>	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	8
<i>Wallén et al. (2018)</i>	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	7
<i>Wong-Yu y Mak (2015)</i>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
<i>Canning et al. (2014)</i>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
<i>Allen et al. (2010)</i>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
<i>Song et al. (2015)</i>	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	6
<i>Thaut et al. (2018)</i>	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	8
<i>Altmann et al. (2016)</i>	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	6
<i>Duncan y Earhart (2015)</i>	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	8

Tabla 2. escala PEDro para evaluar la calidad de los ensayos clínicos. En las columnas se señalan los criterios analizados. Cada criterio fue calificado con 1 o 0 en función de si se cumple o no respectivamente.

Estudio	Criterios de Elegibilidad	Asignación aleatoria	Asignación oculta (enmascaramiento)	Similares al inicio	Sujeto cegado	Terapeuta cegado	Evaluador cegado	<15% de pérdidas	Análisis por intención de tratar	Comparación estadística entre grupos	Medidas puntuales y de variabilidad para resultados	Total
<i>Zhang et al. (2015)</i>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	9
<i>Santos et al. (2017)</i>	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	8
<i>Shulman et al. (2013)</i>	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	6
<i>Mavrommati et al. (2017)</i>	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	6
<i>Nascimento et al. (2011)</i>	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	7

Tabla 2. (continuación)

6. Discusión

El objetivo principal de esta revisión sistemática es hacer un análisis de la evidencia científica disponible hasta la fecha en lo que respecta a la eficacia de diferentes tipos de actividad física sobre el control sintomático y de la progresión de la EP.

6.1 ENTRENAMIENTO DE FUERZA

El ejercicio de fuerza consiste en un número limitado de contracciones musculares dinámicas contra una fuerza externa (65).

Se ha demostrado que el entrenamiento de fuerza (RT) puede mejorar el equilibrio dinámico y la fatiga en los pacientes con EP. Específicamente, se demostró que el control postural reactivo entendido como la capacidad de reacción frente a perturbaciones imprevistas es superior (66). En concreto, el uso de bandas elásticas en este tipo de entrenamiento es adecuado ya que la intensidad del ejercicio se puede adaptar a diferentes partes corporales según la longitud y anchura de la banda (67). La inestabilidad es un síntoma muy habitual en los pacientes con EP avanzado. En su génesis intervienen deficiencias tanto en el procesamiento sensorial como en la respuesta anticipatoria (68). A diferencia de la bradicinesia, la rigidez o el temblor, la mejoría de la inestabilidad postural con terapia farmacológica o de estimulación cerebral profunda es escasa (69). Este déficit postural aumenta la prevalencia de caídas (70) y se asocia a inseguridad del paciente y miedo a estas (71). La inestabilidad combinada con la fatiga empeoran la habilidad para la marcha, aumentan la dependencia de los pacientes y disminuyen su capacidad para practicar ejercicio físico (72).

RT es barato, seguro y efectivo en la mejora de la potencia muscular y la capacidad funcional (73). RT progresivo mejora la bradicinesia (74). Los beneficios de este tipo de entrenamiento son mayores en circunstancias concretas. Para comenzar, es deseable que la fuerza aplicada por el paciente sea elevada y que se vaya progresando en intensidad a lo largo del tiempo (75). Esto se explica ya que la repetición de entrenamientos de fuerza con alta carga incrementa más la activación neuronal de los circuitos de los ganglios basales que con pequeña carga (76). Por otra parte, este tipo de entrenamiento mejora la excitabilidad corticomotora, deteriorada en los pacientes con EP (77).

Tanto RT como otros esquemas de entrenamiento basados en estiramientos y ejercicios de equilibrio mejoran la velocidad (en fase sin medicación) y cadencia de la marcha (78). Las alteraciones de la marcha pueden ser resistentes tanto al tratamiento médico como quirúrgico de la EP (79), sobre todo las alteraciones temporales (cadencia) y la estabilidad (80).

No obstante, debemos destacar el potencial beneficio de añadir a RT ejercicios motores de alta complejidad sobre superficies inestables (RTI), que requieren demandas superiores al sistema nervioso central. Estos últimos mejoran la movilidad, los síntomas motores, la cognición y la calidad de vida. Supera de esta forma a los beneficios obtenidos con entrenamiento de fuerza convencional. (81). La mejora en la escala UPDRS-III con RTI llega a -4.5 puntos, lo cual es muy significativo si tenemos en cuenta que en la progresión de la enfermedad sube 3.3 puntos de media cada año (82). Las alteraciones de la movilidad se asocian con discapacidad y son un predictor de menor supervivencia (83).

RTI mejora el equilibrio y el miedo a las caídas, el progreso en estos dos parámetros se asocia a una mayor función cognitiva en pacientes con EP. RTI mejora muchos de los parámetros relacionados con el equilibrio: ajustes posturales anticipatorios, restricciones biomecánicas y estabilidad en la marcha. Se hallaron diferencias en estos dos últimos parámetros a favor de RTI en comparación con RT (84). La inhibición presináptica es un mecanismo relacionado con alteraciones en la movilidad e inestabilidad postural (85). RTI es más eficaz que RT para generar plasticidad neuronal en este mecanismo (86). Se ha propuesto que los déficits cognitivos pueden empeorar o ser incluso la causa de alteraciones tanto en la marcha como en el equilibrio, lo que puede incrementar el riesgo de caídas (87). Por lo tanto, la mejora de la esfera cognitiva demostrada con la práctica de RTI puede haber contribuido al progreso en el equilibrio y miedo a las caídas de estos mismos pacientes (84).

Encontramos datos concordantes con lo anteriormente expuesto en una revisión sistemática con metaanálisis que demostró mejoría significativa con RT en la fuerza muscular, el equilibrio y los síntomas motores (clínicamente significativo) respecto a otros tipos de entrenamiento y a la falta de intervención. La mejora en el equilibrio podría deberse a la consecución de una mayor fuerza muscular en el tobillo, lo que podría mejorar el control postural (88). No se encontraron diferencias significativas respecto a la marcha (cuantificado por la prueba “levántese y ande” y la prueba de la marcha cronometrada) y a la calidad de vida. Es posible que la ausencia de cambios significativos en la calidad de vida se deba a que esta última está más relacionada con aspectos psicosociales como la depresión que con la función corporal o la discapacidad (89). Estos beneficios se consiguieron con ejercicio de fuerza progresivo (en la misma línea de lo expuesto previamente) de intensidad moderada, 2-3 veces a la semana durante 8-10 semanas (90).

En contraste con lo anterior, otra revisión sistemática no demostró superioridad del RT en comparación con otras formas de entrenamiento o con la práctica de actividades habituales. El metaanálisis llevado a cabo dentro de este estudio tampoco encontró efectos clínicamente significativos en la velocidad de la marcha, la prueba “levántese y ande”, el rendimiento aeróbico o la distancia caminada. Para hacer recomendaciones robustas en este sentido hubieran sido necesarios ensayos clínicos con tamaños muestrales superiores y con tiempos de seguimiento lo suficientemente largos una vez terminada la intervención (91).

Por lo tanto, en contraste con los datos favorables en el rendimiento de la marcha con RT obtenidos en alguno de los ensayos clínicos incluidos (78), no encontramos estas diferencias significativas en dos de las revisiones sistemáticas analizadas (90,91). Se sugiere el entrenamiento orientado a tareas específicas o una combinación de RT y entrenamiento de la marcha para conseguir unos mayores progresos en la movilidad de los pacientes (92).

La mejoría significativa en los síntomas motores (UPDRS-III) tanto en ensayos clínicos (75) como en revisiones sistemáticas (90) podría sugerir un eventual papel modificador de la progresión de EP con RT (90).

La tolerancia del RT es en general buena y la mayoría de los pacientes son capaces de tener una buena adherencia a programas de entrenamiento a largo plazo siempre que no sufran problemas médicos importantes que limiten su actividad. Esta adherencia a

largo plazo es fundamental ya que se obtienen mayores beneficios cuando la rutina de entrenamiento está integrada en la forma de vida de cada paciente (75).

6.2 ENTRENAMIENTO DE EQUILIBRIO

Los esquemas de entrenamiento basados en ejercicios motores y cognitivos de equilibrio (de alta intensidad) mejoran a corto plazo el equilibrio y la marcha en pacientes con EP. Se constató una mejora de parámetros específicamente alterados en la EP como por ejemplo un incremento de la longitud de la zancada. No se encontraron diferencias significativas respecto a la marcha con doble tarea, pero sí hubo una mejoría de la tarea cognitiva durante la marcha (93). Lo anterior puede ser resultado bien de una mayor automatización de las tareas individuales o bien de una mejor integración de las tareas (94). La mejoría en las mediciones del nivel de actividad física (no significativa) y de las actividades de la vida diaria (significativa), nos orienta hacia un impacto de estos cambios en la vida real de los pacientes (93). Lo anterior es importante ya que el posible efecto modificador de la enfermedad es esperable que resulte del mantenimiento de la actividad física a lo largo de la evolución de la enfermedad (95).

En concordancia con lo anterior, una revisión sistemática con metaanálisis demostró el papel del ejercicio físico y el entrenamiento motor en la mejora significativa del equilibrio. Estos beneficios fueron mayores en los programas que incluyeron entrenamiento del equilibrio de un nivel más desafiante. Se sugiere que los ejercicios con mayor beneficio serían aquellos que incluyeran el movimiento del centro de gravedad del cuerpo, que estrecharan la base de apoyo y que minimicen el uso de los miembros superiores (96).

Existen datos que sugieren que este entrenamiento debe repetirse de forma regular (posiblemente dos veces al año), ya que en caso contrario a los 6 meses de seguimiento los beneficios obtenidos desaparecen. La mejora en actividades de la vida diaria y en dobles tareas tardó más tiempo en deteriorarse que los beneficios obtenidos en equilibrio y marcha, aunque de manera no significativa (97).

No obstante, otros estudios demuestran que los beneficios del entrenamiento del equilibrio pueden tener efectos mantenidos a largo plazo en el equilibrio (hasta 12 meses) y en la marcha (hasta 6 meses). Esto puede deberse a que en este estudio se entrenaron todos los aspectos relacionados con el equilibrio y a que se incluyó entrenamiento al aire libre, lo que puede haber ayudado y motivado a los pacientes a aplicar lo aprendido a largo plazo en sus vidas diarias. Los ejercicios al aire libre permiten a los pacientes acostumbrarse mejor a situaciones de la vida diaria (98). La mejora conseguida previamente en la marcha con doble tarea disminuye los niveles de atención requeridos y aumenta la capacidad de los pacientes para enfrentarse a situaciones más desafiantes, especialmente las que ocurren al aire libre (99).

El entrenamiento de equilibrio en general se toleró bien. La mayoría de efectos adversos fueron caídas durante el entrenamiento (93).

6.3 ENTRENAMIENTO ORIENTADO A LA PREVENCIÓN DE LAS CAÍDAS

Las caídas son uno de los problemas más importantes que sufren las personas con EP. La tasa de caídas es del doble respecto al resto de población en el mismo rango de edad (100). Estas caídas se asocian a lesiones (101), menor capacidad funcional (100), dolor (102) y miedo a las caídas (100). Las terapias farmacológicas disponibles no parece que reduzcan la tasa de caídas (103).

Se ha demostrado que la debilidad muscular de miembros inferiores, las alteraciones del equilibrio y el bloqueo de la marcha son factores de riesgo independientes para las caídas (104).

La capacidad de dorsiflexión del tobillo se correlacionó con cambios en los parámetros de la marcha y con la tasa de caídas. Por lo tanto esta capacidad de dorsiflexión puede ser uno de los posibles objetivos para la prevención de caídas en EP (105).

El entrenamiento mínimamente supervisado orientado a los potencialmente mejorables factores de riesgo de caídas (equilibrio, fuerza de piernas, bloqueo de la marcha) disminuye la tasa de caídas en los pacientes con una enfermedad menos avanzada, no se obtienen diferencias significativas en los pacientes con enfermedad avanzada. En pacientes con EP más avanzada es posible que sea necesario una mayor supervisión y un enfoque multifactorial (106).

6.4 ENTRENAMIENTO CON SEÑALES

Los pacientes con EP tienen dificultades para establecer secuencias con un cadencia concreta y para desarrollar esquemas de movimiento rítmicos (107). Estas alteraciones se asocian a dificultades en el control motor durante la marcha y a la tendencia a caídas (105). Se ha sugerido que estas alteraciones en el control motor automático de los pacientes están relacionadas con un cierto déficit de información sensorial y, por lo tanto, podrían mejorar con el aporte adicional de este tipo de información (108). Se han propuesto diferentes esquemas de entrenamiento con estimulación auditiva que sincronizan los movimientos de la marcha con señales predecibles en el tiempo (109).

El entrenamiento con señales rítmicas auditivas y visuales combinadas mejora la marcha, la función motora y el equilibrio de pacientes con EP. En concreto mejora la longitud de la zancada, la cadencia, la escala UPDRS II y III, la prueba de 6 minutos andando y el equilibrio (BBS). Los estímulos auditivos se proporcionan con un metrónomo y los visuales con marcas en el suelo (110). El entrenamiento únicamente con señales rítmicas auditivas también reduce el número de caídas, el miedo a caerse y mejora parámetros del control de la marcha tales como velocidad y longitud de la zancada (105,111). Se ha sugerido que estos efectos pueden deberse a que los estímulos rítmicos compensan alteraciones del lóbulo frontal y ganglios basales implicados en el bloqueo de la marcha (112). Contribuye a una mejor sincronización entre la entrada de información sensorial y la respuesta motora (113).

Por medio de una revisión sistemática con metaanálisis se demostró el papel beneficioso del entrenamiento con señales respecto a la capacidad para la marcha en

pacientes con EP. Este tipo de entrenamiento debe incorporar variaciones en el tempo de $\pm 10\%$. La duración recomendada es de 20 a 45 minutos al día y al menos de 3 a 5 días por semana (111). Las variaciones en el tempo originan una mayor activación neuronal en las redes fronto-occipitales y una mayor excitabilidad de las neuronas motoras espinales, por lo que el tiempo de respuesta en las tareas motoras se reduce (114).

Otra revisión sistemática demostró así mismo una mejoría significativa en la realización de las actividades de la vida diaria (tanto en la marcha como en actividades básicas: vestirse, alimentarse, etc.) en los pacientes que recibieron una terapia con señales sensoriales externas. Este beneficio se observó tanto en el momento de finalizar el tratamiento como a lo largo del seguimiento (115).

6.5 ENTRENAMIENTO AERÓBICO

El ejercicio aeróbico se podría definir como aquel que mejora la capacidad y resistencia cardiorrespiratoria (116). La capacidad cardiorrespiratoria se mide con el consumo máximo de oxígeno (VO_2 max). La resistencia cardiorrespiratoria se refiere a cuánto tiempo puede un individuo mantener cierta actividad usando grandes grupos musculares. Se estima que para mejorar los parámetros anteriores el entrenamiento debe llevarse a cabo con un 40-85% de VO_2 max y una frecuencia cardíaca del 55-65% respecto a la frecuencia cardíaca máxima (117).

Se demostró que el ejercicio aeróbico puede mejorar el estado de ánimo y la función ejecutiva de estos pacientes, así como ciertas habilidades del lenguaje. Los cambios en el lenguaje se correlacionan con cambios en la función ejecutiva. No obstante, la mejora en la capacidad ejecutiva se demostró solamente en el caso de las tareas simples. Por tanto, los pequeños cambios en la capacidad cognitiva conseguidos con este tipo de entrenamientos son observables primero en las tareas simples y no en las dobles tareas. De forma análoga, el deterioro de estas habilidades es evidente de manera más precoz en las tareas dobles (64).

Por medio de una revisión sistemática con metaanálisis se mostró que el entrenamiento aeróbico mejora significativamente la capacidad cardiorrespiratoria (incremento en VO_2) y la marcha (cuando las sesiones de entrenamiento se prolongan hasta 40-50 minutos). El incremento en la capacidad cardiorrespiratoria contribuye de manera clara a un mejor estado cardiovascular, especialmente en los pacientes de EP con otras comorbilidades y a una mayor economía energética en la marcha (56).

No se consiguieron modificaciones significativas en los síntomas motores (UPDRS) (56). Otros estudios sugieren que intervenciones como por ejemplo el entrenamiento de fuerza (56) o el Tai Chi (118) tienen un mayor efecto sobre el UPDRS. Tampoco se obtuvieron beneficios significativos en el equilibrio, probablemente porque este tipo de entrenamiento no suele estar diseñado específicamente para mejorar este parámetro. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para confirmar los posibles beneficios del ejercicio aeróbico en los síntomas motores y no motores de la EP (56).

Otro metaanálisis analizado encontró mejoría significativa con este tipo de entrenamiento en la marcha (velocidad y longitud de la zancada), así como en el equilibrio

y en los síntomas motores (esto último en contraste con el estudio señalado previamente). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a calidad de vida (119).

En concordancia con lo anterior, en otro metaanálisis se encontraron diferencias significativas en varios parámetros de la marcha (velocidad y longitud de zancada) cuando se realizaba un entrenamiento aeróbico con cinta de correr en comparación con otras alternativas de ejercicio físico. Estos hallazgos no se vieron apoyados por todas las variables secundarias ya que la cadencia y la distancia recorrida en la marcha no mejoraron significativamente (120). Es importante destacar que los principales objetivos cuando se pretende mejorar la marcha de los pacientes con EP son la velocidad y la longitud de la zancada ya que son los parámetros que más se afectan en esta enfermedad (121).

La intensidad adecuada para la práctica de este tipo de entrenamiento no está bien establecida. Existen algunas evidencias de que el ejercicio aeróbico de alta intensidad es beneficioso para la EP con un efecto dosis-respuesta (56). Este ejercicio de alta intensidad puede inducir neuroplasticidad (mejoría en la excitabilidad cortical y UPDRS) (122). No obstante, hasta la fecha no contamos con evidencia definitiva a favor de un hipotético papel modificador de la enfermedad con este tipo de entrenamiento.

En general, el entrenamiento aeróbico es bien tolerado y con muy pocos efectos adversos (56).

6.6 ENTRENAMIENTO BASADO EN BAILE

El entrenamiento con baile (tango argentino) ha demostrado una reducción significativa de la gravedad de la enfermedad, así como mejoras en la marcha, el equilibrio e incluso la funcionalidad de las extremidades superiores. Los cambios en la gravedad de la enfermedad (UPDRS-III) se midieron en períodos sin medicación, lo que puede sugerir un posible papel modificador de la enfermedad. La mejora no se produce únicamente en el equilibrio y en la marcha, sino que también se observan cambios significativos en la bradicinesia y en la rigidez. Con lo cual, aparte de incidir en aspectos concretos de equilibrio y marcha trabajados con el baile, es posible que haya un impacto en la progresión de los síntomas motores de la enfermedad. Por otra parte, se observan cambios positivos en las escalas UPDRS-I y II (aunque no significativos), lo que sugiere cierta mejora también en los síntomas no motores (123).

Se constató así mismo una mejora significativa en la marcha de doble tarea. Esto puede explicarse porque las tareas dobles son uno de los aspectos específicamente trabajados en el baile al tener los pacientes que gestionar varias tareas a la vez. Otro de los aspectos que podrían haber contribuido a mejorar este tipo de marcha es el entrenamiento con señales auditivas que también tiene lugar con la práctica de baile. La presencia de bloqueo de la marcha no progresó entre los pacientes que practicaron tango en contraste con el grupo control en el que hubo un incremento significativo. El baile requiere una sucesión de giros, comienzos y detenciones que puede ayudar a superar las situaciones que precipitan el bloqueo de la marcha en pacientes con EP (123). Dentro de las modalidades de baile, el tango puede ser de especial utilidad al incluir movimientos tales como caminar hacia atrás (124).

Debemos destacar asimismo la mejora paradójica que se produjo en la destreza manual de los pacientes que practicaron baile. Esto puede ser reflejo de una mejoría global en la bradicinesia (no solo de aspectos específicos que fuesen objetivo del entrenamiento), lo que apoya los posibles efectos modificadores de la enfermedad de este tipo de entrenamiento (123).

La práctica de baile unido al estímulo musical parece tener influencia, por medio de la liberación de dopamina en el área ventral tegmental, en los mecanismos de recompensa (125). Lo anterior se relaciona con efectos positivos en el estado de ánimo, la capacidad cognitiva y la calidad de vida de los pacientes (126).

Por medio de una revisión sistemática con metaanálisis se constató también una mejoría significativa en varios parámetros motores: UPDRSIII (en comparación tanto con otros tipos de ejercicio como con falta de intervención) y en la prueba “levántese y ande” (en comparación con otros tipos de ejercicio) (127).

Este tipo de programas basados en el baile deben incluir actividades específicas como por ejemplo señales visuales o auditivas (128), trabajo del ritmo y entrenamiento a frecuencia cardíaca lo suficientemente alta como para promover neuroprotección (129).

6.7 COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES MODALIDADES DE ENTRENAMIENTO

Tanto el ejercicio multimodal como el Tai Chi mejoran de manera significativa diversas dimensiones de la capacidad motora de los pacientes con EP: UPDRS-III, longitud de la zancada, velocidad de la marcha y prueba “levántese y ande”. No obstante, el equilibrio mejora de manera significativa en el ejercicio multimodal pero no con Tai Chi. El ejercicio multimodal es una forma de entrenamiento con un aprendizaje más sencillo por parte de pacientes con EP que el Tai Chi. Aunque no se encontraron diferencias significativas al comparar el ejercicio multimodal con el Tai Chi, por las anteriores razones el ejercicio multimodal sería preferible (130).

Se ha demostrado que se consigue un mejor control postural con el entrenamiento basado en ejercicios de equilibrio que basado en el trabajo de la fuerza (131).

Tanto el ejercicio aeróbico en cinta de correr como el entrenamiento de fuerza con estiramientos mejoran la marcha y la movilidad. Sin embargo, estos beneficios se consiguieron por mecanismos diferentes. El ejercicio aeróbico por medio de una mejora de la situación cardiovascular (VO_2) y el entrenamiento con fuerza por medio de una mayor fuerza muscular. Dentro del ejercicio aeróbico se obtuvieron los mejores resultados con un entrenamiento de menor intensidad, pero de mayor duración, lo que es positivo ya que es más fácil de aplicar a pacientes con EP. El aparente mayor beneficio del ejercicio aeróbico de menor intensidad podría explicarse bien por la mayor duración del mismo o bien por una mayor deformación de la biomecánica de la marcha en la actividad de mayor intensidad (92).

En una revisión sistemática con metaanálisis se compararon tres modalidades de entrenamiento intensivo diferentes: fuerza, aeróbico y otros tipos diferentes (equilibrio, rendimiento de la marcha, etc.). Se llegó a la conclusión de que los esquemas de entrenamiento intensivos son factibles y seguros en pacientes con EP. El entrenamiento

con fuerza mejoró de forma significativa la fuerza muscular. El entrenamiento aeróbico obtuvo diferencias favorables significativas respecto a la capacidad cardiopulmonar (54).

El entrenamiento combinado de fuerza y aeróbico también genera mejoras significativas en la fuerza (132), lo que tiene relevancia ya que una rehabilitación óptima tiene carácter multimodal con diferentes tipos de ejercicio incluidos (133). De forma análoga, esta combinación de fuerza y aeróbico también genera mejoría de la capacidad cardiopulmonar (los efectos positivos tampoco se pierden al combinarlo con otra forma de ejercicio) (132).

6.8 ANÁLISIS DE PARÁMETROS FISIOLÓGICOS

La adaptación metabólica al ejercicio de los pacientes con EP es patológica ya que la respuesta aeróbica es reducida. La eventual mejora en la capacidad física de estos pacientes se basa en una dependencia del metabolismo anaeróbico y no del aeróbico. También se encuentra una adaptación deficiente en la frecuencia cardíaca y en la capacidad de uso de oxígeno, aunque si se observa una mejor adaptación en la presión arterial (134). Lo anterior podría explicarse por algunas de alteraciones en el sistema autónomo que presentan estos pacientes tales como una menor elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial durante el ejercicio (38). Otra explicación alternativa para esto tendría como eje central la disfunción mitocondrial en la EP, lo que puede alterar el suministro disponible de oxígeno durante el ejercicio (135).

Los niveles elevados de homocisteína en sangre son un factor de riesgo para enfermedades cerebrales (lesiones corticales y del hipocampo) y de los nervios periféricos, lo que puede llevar a deterioro cognitivo y demencia (136). En pacientes con EP la hiperhomocisteinemia puede acelerar la degradación de la sustancia negra y aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, infarto y demencia (137). Lo anterior puede llevar a una progresión más rápida de las alteraciones motoras y cognitivas en EP (138). Los niveles de homocisteína son superiores en las personas con EP respecto a los controles sanos (139). Por otra parte, se cree que el uso de levodopa tiende a incrementar los niveles de homocisteína (140). La evidencia actual apunta hacia una posible influencia del ejercicio físico (según duración e intensidad) en los niveles de homocisteína (141). En uno de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, la concentración media de homocisteína en sangre de los pacientes que hicieron ejercicio fue similar a los controles sanos y significativamente inferior a la de los pacientes que no hicieron ejercicio. No obstante, es importante tener en cuenta algunas limitaciones en este estudio tales como la ausencia de mediciones basales de homocisteína antes de la intervención (podría haber otros factores que influyeran en el resultado) (136).

6.9 PAPEL MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD DEL EJERCICIO FÍSICO

Contamos con abundante evidencia científica sobre el papel beneficioso del ejercicio físico en la modificación de la progresión de la EP en modelos animales (desarrollo de neuroplasticidad cerebral, elevación de factores neurotróficos, etc.). No obstante, la evidencia del papel modificador de la progresión del ejercicio físico en humanos es menos robusta (58). Es fundamental el desarrollo de más ensayos clínicos de calidad en este sentido ya que el ejercicio físico es una de las terapias más prometedoras

en el cambio del curso natural de la enfermedad y en la potencial mejora de los síntomas más resistentes a tratamiento farmacológico. Es necesario que estas líneas de investigación cuenten con el mismo rigor y precisión que los ensayos clínicos con fármacos (142)

En concreto, tal y como se ha analizado previamente, el entrenamiento con fuerza y con señales (también el baile) podrían postularse como potenciales terapias modificadoras del curso de la enfermedad. Esto se deduce de la mejora en algunos de los parámetros nucleares de la EP: UPDRS-III global (en los tres tipos), la bradicinesia (en el entrenamiento de fuerza y baile) y la rigidez (en el caso del baile) (75, 90, 110, 123).

6.10 PRINCIPALES LIMITACIONES

Aunque los estudios incluidos en esta revisión sistemática obtuvieron una puntuación igual o mayor a 6 en la escala PEDro, es conveniente señalar algunas de las posibles fuentes de sesgo. Debido al tipo de intervención realizada, ni los pacientes ni los terapeutas implicados en los ensayos clínicos fueron ciegos. Lo anterior es difícil de cambiar ya que este tipo de intervención requiere de un contacto estrecho entre paciente y terapeuta a lo largo de todo el proceso de entrenamiento.

Es importante tener en cuenta que algunos de los resultados, aunque estadísticamente significativos, pueden no serlo en la clínica (esto es importante antes de plantearse recomendaciones clínicas). No obstante, muchos de los estudios incluidos demostraron resultados tanto clínica como estadísticamente significativos.

Algunos de los estudios incluidos analizaron únicamente los resultados a corto plazo, justo después de haber acabado la intervención. Sería deseable contar con más ensayos clínicos que incluyeran seguimientos a largo plazo y con esquemas de entrenamiento físico de mantenimiento (autoadministrado por los propios pacientes).

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios estaban en el estado II-III de H&Y, por lo que los resultados pueden ser menos aplicables a la población con EP en otros estados (más leve o avanzado). Sin embargo, se incluyeron también algunos estudios con pacientes en estado I y IV de H&Y.

7. Conclusiones

1. El equilibrio mejora con el entrenamiento de fuerza, de equilibrio, con señales y baile.
2. La capacidad para la marcha se incrementa con el entrenamiento de equilibrio, con señales, baile y aeróbico.
3. El entrenamiento de fuerza, con señales y baile podrían tener efectos modificadores de la enfermedad.
4. El ejercicio físico mejora algunos de los aspectos más resistentes a tratamiento farmacológico en EP tales como la inestabilidad postural y las caídas.
5. Debemos individualizar el mejor tipo de ejercicio para cada paciente en función de la gravedad de su enfermedad y de sus hábitos de vida.
6. Los programas de rehabilitación en EP deben incluir ejercicios que impliquen a diferentes sistemas en lugar de únicamente ejercicios aislados.
7. Es necesario la realización de más ensayos clínicos controlados de calidad para comparar y probar la eficacia de los distintos tipos de ejercicio disponibles.

8. Bibliografía

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896-912.
2. Opara J, Malecki A, Malecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med* 2017;24:411-5.
3. Cook Shukla L, Schulze J, Farlow J, Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T. Parkinson disease overview. Seattle:Gene Reviews;1993.
4. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-66.
5. Chen RC, Chang SF, Su CL, Chen TH, Yen MF, Wu HM, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2001;57:1679-86.
6. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a008888.
7. Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* 2013;28:14-23.
8. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in ashkenazi jews. *N Engl J Med* 2006;354:424-5.
9. Goldwurm S, Zini M, Mariani L, Tesei S, Miceli R, Sironi F, et al. Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1141-3.
10. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011;91:1161-218.
11. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1651-61.
12. Langston JW, Ballard PA. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-L,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983;309:310.
13. Mizuno Y, Suzuki K, Sone N. Inhibition of ATP synthesis by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) in mouse brain in vitro and in vivo. *Adv Neurol* 1990;53:197-200.
14. Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000;20:9207-14.
15. Uversky VN. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res* 2004;318:225-41.

16. Gash DM, Rutland K, Hudson NL, Sullivan PG, Bing G, Cass WA, et al. Trichloroethylene: parkinsonism and complex 1 mitochondrial neurotoxicity. *Ann Neurol* 2008;63:184-92.
17. Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, Marras C, Meng C, Bhudhikanok GS, et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol* 2012;71:776-84.
18. Antony PM, Diederich NJ, Kruger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. *FEBS J* 2013;280:5981-93.
19. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012;72:893-901.
20. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46(Suppl):S30-3.
21. Sheng ZH, Cai Q. Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:77-93.
22. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 2011;146:37-52.
23. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental lewy body diseases. *Neurology* 1999;52:1269-71.
24. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue LF, White CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119:689-702.
25. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
26. Shiba-Fukushima K, Imai Y, Yoshida S, Ishihama Y, Kanao T, Sato S, et al. PINK1-mediated phosphorylation of the parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of parkin and regulates mitophagy. *Sci Rep* 2012;2:1002.
27. Surmeier DJ, Sulzer D. The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion* 2013;7:85-91.
28. Orhan H, Van Holland B, Krab B, Moeken J, Vermeulen NP, Hollander P, et al. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radic Res* 2004;38:1269-79.
29. Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA. Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 2012;366:1132-41.

30. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology* 2000;149:43-50.
31. Schweitzer KJ, Brüssel T, Leitner P, Krüger R, Bauer P, Woitalla D, et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2007;254:613-6.
32. Alvarez Erviti L, Couch Y, Richardson J, Cooper JM, Wood MJ. Alpha-synuclein release by neurons activates the inflammatory response in a microglial cell line. *Neurosci Res* 2011;69:337-42.
33. Mena MA, García De Yébenes J. Glial cells as players in parkinsonism: the "good," the "bad," and the "mysterious" glia. *Neuroscientist* 2008;14:544-60.
34. Zecca L, Wilms H, Geick S, Claasen JH, Brandenburg LO, Holzknecht C, et al. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: Implications for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;116:47-55.
35. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(Suppl):S210-2.
36. Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: clinical review and update. *Acta Med Port* 2019;32:661-70.
37. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:646-50.
38. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368-76.
39. Hughes AJ, Lees AJ, Daniel SE, Blankson S. A clinicopathologic study of 100 Cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-8.
40. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47(Suppl):S2-9.
41. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease. *Med Clin North Am* 2019;103:337-50.
42. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
43. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
44. Artzi M, Even Sapir E, Shacham HL, Thaler A, Urterger AO, Bressman S, et al. DaT-SPECT assessment depicts dopamine depletion among asymptomatic G2019S LRRK2 mutation carriers. *PLoS One* 2017;12:e0175424.
45. Juri C, Wanner V. Neuroimágenes en enfermedad de Parkinson: rol de la resonancia magnética, el spect y el pet. *Rev Med Clin Condes* 2016;27:380-91.
46. Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurol Clin* 2015;33:19-37.

47. Im JJ, Jeong H, Chung YA, Park JS, Heo Y, Oh JK, et al. Neuroprotective effects of rasagiline in Parkinson's disease: a regional cerebral blood flow study. *J Neuroimaging* 2019;29:707-11.
48. Matarazzo M, Perez Soriano A, Stoessl AJ. Dyskinesias and levodopa therapy: why wait? *J Neural Transm* 2018;125:1119-30.
49. Bower JH, Grossardt BR, Rocca WA, Savica R. Prevalence of and indications for antipsychotic use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:325-328.
50. Almeida L, Deeb W, Spears C, Opri E, Molina R, Martinez Ramirez D, et al. Current practice and the future of deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2017;37:205-14.
51. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-22.
52. Mundt Petersen U, Odin P. Infusional therapies, continuous dopaminergic stimulation, and nonmotor symptoms. *Int Rev Neurobiol* 2017;134:1019-44.
53. Stoker TB. Parkinson's disease: pathogenesis and clinical aspects. Brisbane: Codon publications; 2018.
54. Uhrbrand A, Stenager E, Pedersen MS, Dalgas U. Parkinson's disease and intensive exercise therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci* 2015;353:9-19.
55. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:664-9.
56. Lamotte G, Rafferty MR, Prodoehl J, Kohrt WM, Comella CL, Simuni T, et al. Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review. *J Parkinsons Dis* 2015;5:21-41.
57. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013;12:716-26.
58. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am J Med Rehabil* 2013;92:523-32.
59. Thomas AG, Dennis A, Bandettini PA, Johansen Berg H. The effects of aerobic activity on brain structure. *Front Psychol* 2012;3:86.
60. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:58-65.
61. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009;55:129-33.

62. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010;1:97-111.
63. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83:713-21.
64. Altmann LJ, Stegemoller E, Hazamy AA, Wilson JP, Bowers D, Okun MS, et al. Aerobic exercise improves mood, cognition, and language function in Parkinson's disease: results of a controlled study. *J Int Neuropsychol Soc* 2016;22:878-89.
65. American College of Sports Medicine. American college of sports medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:687-708.
66. Ortiz Rubio A, Cabrera Martos I, Torres Sanchez I, Casilda Lopez J, Lopez Lopez L, Valenza MC. Effects of a resistance training program on balance and fatigue perception in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Med Clin (Barc)* 2018;150:460-4.
67. Patterson RM, Stegink Jansen CW, Hogan HA, Nassif MD. Material properties of thera-band tubing. *Phys Ther* 2001;81:1437-45.
68. Costarella M, Monteleone L, Steindler R, Zuccaro SM. Decline of physical and cognitive conditions in the elderly measured through the functional reach test and the mini-mental state examination. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50:332-7.
69. Nantel J, McDonald JC, Bronte-Stewart H. Effect of medication and STN-DBS on postural control in subjects with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2012;18:285-9.
70. Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:116-24.
71. Mak MK, Pang MY, Mok V. Gait difficulty, postural instability, and muscle weakness are associated with fear of falling in people with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2012;2012:901721.
72. Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:489-92.
73. Galvão DA, Taaffe DR. Resistance exercise dosage in older adults: single- versus multiset effects on physical performance and body composition. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2090-7.
74. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Gerber JP, LaStayo PC. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves quality of life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. *Park Relat Disord* 2009;15:752-7.

75. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:1230-40.
76. Spraker MB, Yu H, Corcos DM, Vaillancourt DE. Role of individual basal ganglia nuclei in force amplitude generation. *J Neurophysiol* 2007;98:821-34.
77. Kidgell DJ, Stokes MA, Castricum TJ, Pearce AJ. Neurophysiological responses after short-term strength training of the biceps brachii muscle. *J Strength Cond Res* 2010;24:3123-32.
78. Rafferty MR, Prodoehl J, Robichaud JA, David FJ, Poon C, Goelz LC, et al. Effects of 2 years of exercise on gait impairment in people with Parkinson disease: the PRET-PD randomized trial. *J Neurol Phys Ther* 2017;41:21-30.
79. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL, et al. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann of Neurol* 2003;53(Suppl):S3-12.
80. McNeely ME, Duncan RP, Earhart GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. *Gait Posture* 2012;36:144-8.
81. Silva Batista C, Corcos DM, Roschel H, Kanegusuku H, Gobbi LTB, Piemonte MEP, et al. Resistance training with instability for patients with Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:1678-87.
82. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65:1436-41.
83. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B, De Haan RJ. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:2241-7.
84. Silva Batista C, Corcos DM, Kanegusuku H, Piemonte MEP, Gobbi LTB, de Lima Pardini AC, et al. Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait Posture* 2018;61:90-7.
85. Cardoso F, De Oliveira JT, Puccioni Sohler M, Fernandes AR, De Mattos JP, Lopes Cendes I. Decrease in presynaptic inhibition on heteronymous monosynaptic Ia terminals in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:830-4.
86. Silva Batista C, Mattos EC, Corcos DM, Wilson JM, Heckman CJ, Kanegusuku H, et al. Resistance training with instability is more effective than resistance training in improving spinal inhibitory mechanisms in Parkinson's disease. *J Appl Physiol* 2017;122:1-10.
87. Segev Jacobovski O, Herman T, Yogev Seligmann G, Mirelman A, Giladi N, Hausdorff JM. The interplay between gait, falls and cognition: an cognitive therapy reduce fall risk? *Expert Rev Neurother* 2011;11:1057-75.

88. Nallegowda M, Singh U, Handa G, Khanna M, Wadhwa S, Yadav SL, et al. Role of sensory input and muscle strength in maintenance of balance, gait, and posture in Parkinson's disease: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:898-908.
89. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-12.
90. Chung CL, Thilarajah S, Tan D. Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2016;30:11-23.
91. Saltychev M, Barlund E, Paltamaa J, Katajapuu N, Laimi K. Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;6:e008756.
92. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013;70:183-90.
93. Conradsson D, Lofgren N, Nero H, Hagstromer M, Stahle A, Lokk J, et al. The Effects of highly challenging balance training in elderly with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;29:827-36.
94. Ruthruff E, Van Selst M, Johnston JC, Remington R. How does practice reduce dual-task interference: Integration, automatization, or just stage-shortening? *Psychol Res* 2006;70:125-42.
95. Speelman AD, Van De Warrenburg BP, Van Nimwegen M, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2011;7:528-34.
96. Allen NE, Sherrington C, Paul SS, Canning CG. Balance and falls in Parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Mov Disord* 2011;26:1605-15.
97. Wallen MB, Hagstromer M, Conradsson D, Sorjonen K, Franzen E. Long-term effects of highly challenging balance training in Parkinson's disease-a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2018;32:1520-9.
98. Wong-Yu IS, Mak MK. Multi-dimensional balance training programme improves balance and gait performance in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomized controlled trial with 12-month follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:615-21.
99. Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinsons Dis* 2012;2012:918719.
100. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:950-8.
101. Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SA. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2005;20:410-5.

102. Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J* 2006;36:524-6.
103. Grimbergen YA, Muneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:405-15.
104. Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1280-9.
105. Thaut MH, Rice RR, Braun Janzen T, Hurt Thaut CP, McIntosh GC. Rhythmic auditory stimulation for reduction of falls in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2019;33:34-43.
106. Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Heritier S, Heller GZ, et al. Exercise for falls prevention in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2015;84:304-12.
107. O'Boyle DJ, Freeman JS, Cody FW. The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain* 1996;119:51-70.
108. Spaulding SJ, Barber B, Colby M, Cormack B, Mick T, Jenkins ME. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:562-70.
109. McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:22-6.
110. Song JH, Zhou PY, Cao ZH, Ding ZG, Chen HX, Zhang GB. Rhythmic auditory stimulation with visual stimuli on motor and balance function of patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2001-7.
111. Ghai S, Ghai I, Schmitz G, Effenberg AO. Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:506.
112. Satoh M, Kuzuhara S. Training in mental singing while walking improves gait disturbance in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol* 2008;60:237-43.
113. Thaut MH, Stephan KM, Wunderlich G, Schicks W, Tellmann L, Herzog H, et al. Distinct cortico-cerebellar activations in rhythmic auditory motor synchronization. *Cortex* 2009;45:44-53.
114. Thaut MH, Gardiner JC, Holmberg D, Horwitz J, Kent L, Andrews G, et al. Neurologic music therapy improves executive function and emotional adjustment in traumatic brain injury rehabilitation. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1169:406-16.
115. Cassimatis C, Liu KPY, Fahey P, Bissett M. The effectiveness of external sensory cues in improving functional performance in individuals with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *Int J Rehabil Res* 2016;39:211-8.
116. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport* 2010;13:496-502.

117. Swain DP, Abernathy KS, Smith CS, Lee SJ, Bunn SA. Target heart rates for the development of cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:112-6.
118. Ni X, Liu S, Lu F, Shi X, Guo X. Efficacy and safety of Tai Chi for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e99377.
119. Shu HF, Yang T, Yu SX, Huang HD, Jiang LL, Gu JW, et al. Aerobic exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e100503.
120. Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane database Syst Rev* 2010;20:CD007830.
121. Pohl M, Rockstroh G, Rückriem S, Mrass G, Mehrholz J. Immediate effects of xpeed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1760-6.
122. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J, et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1221-9.
123. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:132-43.
124. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:384-92.
125. Rios Romenets S, Anang J, Fereshtehnejad SM, Pelletier A, Postuma R. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study. *Complement Ther Med* 2015;23:175-84.
126. Sharp K, Hewitt J. Dance as an intervention for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:445-56.
127. Dos Santos Delabary M, Komerowski IG, Monteiro EP, Costa RR, Haas AN. Effects of dance practice on functional mobility, motor symptoms and quality of life in people with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:727-35.
128. Gallo PM, McIsaac TL, Garber CE. Walking economy during cued versus non-cued treadmill walking in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013;3:609-19.
129. Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;29:123-31.
130. Zhang TY, Hu Y, Nie ZY, Jin RX, Chen F, Guan Q, et al. Effects of Tai Chi and multimodal exercise training on movement and balance function in mild to moderate idiopathic Parkinson disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:921-9.

131. Santos SM, da Silva RA, Terra MB, Almeida IA, de Melo LB, Ferraz HB. Balance versus resistance training on postural control in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017;53:173-83.
132. DiFrancisco Donoghue J, Lamberg EM, Rabin E, Elokda A, Fazzini E, Werner WG. Effects of exercise and B vitamins on homocysteine and glutathione in Parkinson's disease: a randomized trial. *Neurodegener Dis* 2012;10:127-34.
133. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5004.
134. Mavrommati F, Collett J, Franssen M, Meaney A, Sexton C, Dennis-West A, et al. Exercise response in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional comparison with sedentary controls and a per-protocol analysis of a randomised controlled trial. *BMJ* 2017;7:e017194.
135. Kanegusuku H, Silva Batista C, Pecanha T, Nieuwboer A, Silva NDJ, Costa LA, et al. Effects of progressive resistance training on cardiovascular autonomic regulation in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98:2134-41.
136. Nascimento CM, Stella F, Garlipp CR, Santos RF, Gobbi S, Gobbi LT. Serum homocysteine and physical exercise in patients with Parkinson's disease. *Psychogeriatrics* 2011;11:105-12.
137. Siniscalchi A, Gallelli L, Mercuri NB, Ibbadu GF, De Sarro G. Role of lifestyle factors on plasma homocysteine levels in Parkinson's disease patients treated with levodopa. *Nutr Neurosci* 2006;9:11-6.
138. O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB, Bottiglieri T, et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol* 2004;61:865-8.
139. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, et al. Plasma homocysteine and L-DOPA metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001;47:1102-4.
140. Rogers JD, Sanchez Saffon A, Frol AB, Diaz Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol* 2003;60:59-64.
141. Herrmann M, Wilkinson J, Schorr H, Obeid R, Georg T, Urhausen A, et al. Comparison of the influence of volume-oriented training and high-intensity interval training on serum homocysteine and its cofactors in young, healthy swimmers. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1525-31.
142. Bouça-Machado R, Venturelli M, Tinazzi M, Schena F, Ferreira JJ. Treating patients like athletes: sports science applied to Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020;11:228.